



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: «ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΠΟΛΥΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ
ΠΑΙΔΙΩΝ ΜΕ COVID-19**

ΗΛΙΑΝΑ ΠΑΠΠΟΥ

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2022

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Πάππου Ηλιάνας

Εξεταστική Επιτροπή

- Κουτελέκος Ιωάννη, Αναπληρωτής Καθηγητής Νοσηλευτικής, ΠΑΔΑ: Επιβλέπων
- Δούσης Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νοσηλευτικής, ΠΑΔΑ: Μέλος
- Σαραντάκη Αντιγόνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαιευτικής, ΠΑΔΑ: Μέλος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κ. Πάππου Ηλιάνας, συνεδρίασε σήμερα/...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κ. Πάππου Ηλιάνας με τίτλο «Πολυσυστηματικό Φλεγμονώδες Σύνδρομο των Παιδιών με Covid-19», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει στην παραπάνω Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για τη βαθμολογία η υποψήφια έλαβε για το βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για το βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... και για το βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Κουτελέκος Ιωάννη, Αναπληρωτής Καθηγητής Νοσηλευτικής, ΠΑΔΑ: Επιβλέπων

Δούσης Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νοσηλευτικής, ΠΑΔΑ: Μέλος

Σαραντάκη Αντιγόνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαιευτικής, ΠΑΔΑ: Μέλος

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κο Κουτελέκο Ιωάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή Νοσηλευτικής, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, για την πολύτιμη καθοδήγηση και βοήθεια του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύζυγο μου και το γιο μου, για την ανεκτίμητη στήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	14
1. ΠΟΛΥΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (MIS-C) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ. 15	
1.1.Ορισμός και Κριτήρια MIS-C.....	15
1.2.Παθοφυσιολογία.....	19
1.3.Επιδημιολογικά δεδομένα	23
1.4.Κλινική Εικόνα.....	24
1.5.Διάγνωση του πολυσυστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου.....	28
1.6.Απεικονιστικά ευρήματα.....	32
1.7.Εργαστηριακά ευρήματα	32
1.8.Διαφορική διάγνωση μεταξύ MIS-C και νόσου Kawasaki και Συνδρόμου Τοξικού Σοκ.....	34
1.9.Θεραπεία	39
1.10.Έκβαση - Πρόγνωση	41
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	42
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	43
3. ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ.....	43
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	46
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	63

Περιορισμοί Μελέτης.....	68
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	71

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο στα παιδιά (Multi-system inflammatory syndrome in children, MIS-C) εμφανίζεται σε παιδιά που έχουν νοσήσει από τον ιό SARS-CoV-2. Το MIS-C αποτελεί ένα σοβαρό και απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή διαφόρων οργάνων.

Σκοπός: Η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για τη διερεύνηση της έκβασης των παιδιών με MIS-C, καθώς και της ανάγκης νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας Παίδων (ΠΜΕΘ) ή σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών (ΜΕΝΝ).

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση μελετών που δημοσιεύθηκαν μέχρι τον Αύγουστο του 2021 στην ελληνική και αγγλική γλώσσα στις βάσεις δεδομένων «Pubmed», «Scopus» και «Iatrotek» με τις εξής λέξεις-κλειδιά: «multisystem inflammatory syndrome», «covid19», «children» και «outcome».

Αποτελέσματα: Από τις 506 μελέτες που βρέθηκαν, οι 9 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης – αποκλεισμού και συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση. Η πλειοψηφία των μελετών ήταν αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, ενώ δύο ήταν προοπτικές μελέτες παρατήρησης. Από τα αποτελέσματα των μελετών προκύπτει ότι από το σύνολο των 242 ασθενών με MIS-C, μόλις 9 πέθαναν (3,7%), ενώ το 67,8% (164/242) των παιδιών νοσηλεύτηκε σε ΠΜΕΘ.

Συμπεράσματα: Το MIS-C μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια που απαιτεί εντατική θεραπεία σε ΠΜΕΘ. Σχεδόν 7 στους 10 ασθενείς με MIS-C χρειάζονται νοσηλεία σε ΠΜΕΘ, με την πλειονότητα των ασθενών να απαιτεί στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση και ινότροπη υποστήριξη. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία σχετίζεται με καλύτερη έκβαση των παιδιών με MIS-C.

ABSTRACT

Introduction: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) occurs in children who are sick with the SARS-CoV-2 virus. MIS-C is a serious and life-threatening syndrome characterized by inflammation of various organs.

Aim: To review the international literature investigating the outcome of children with MIS-C, as well as the need for hospitalization in a pediatric intensive care unit (PICU) or neonatal intensive care unit (NICU).

Method: We conducted a systematic review of studies published until the August 2021 in the Greek and English languages in the databases "Pubmed", "Scopus" and "latrotec" was carried out with the following keywords: "multi-system inflammatory syndrome", "covid19", "children" and "outcome".

Results: Of the 506 studies found, 9 met the inclusion-exclusion criteria and were included in the review. The majority of studies were retrospective observational studies, while two were prospective observational studies. The results of the studies show that out of the total of 242 patients with MIS-C, only 9 died (3.7%), while 67.8% (164/242) of the children were hospitalized in the ICU.

Conclusion: MIS-C can lead to multiple organ failure requiring intensive care in the ICU. Nearly 7 in 10 patients with MIS-C require hospitalization in the ICU, with the majority of patients requiring hemodynamic monitoring and inotropic support. Early diagnosis and treatment are associated with better outcomes for children with MIS-C.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

<u>Πίνακας 1: Κλινικά κριτήρια MIS-C του CDC και του WHO¹⁰.....</u>	18
<u>Πίνακας 2: Προτεινόμενη προσέγγιση παιδιών με σημεία – συμπτώματα σχετικά με MIS-C²³.....</u>	30
<u>Πίνακας 3: Σύγκριση κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών του MIS-C με KD, KDSS και TSS.</u>	34
<u>Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση</u>	50
<u>Πίνακας 5: Κλινική εικόνα, εργαστηριακά-απεικονιστικά ευρήματα και υποστήριξη ασθενών με MIS-C σύμφωνα με τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση.....</u>	52

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

<u>Εικόνα 1: Πιθανός μηχανισμός του MIS-C σε παιδιατρικούς ασθενείς. Α. Μονοπάτι εξαρτώμενο από το ACE-2 Β. Ενίσχυση εξαρτώμενη από τα αντισώματα.⁹.....</u>	<u>20</u>
<u>Εικόνα 2: Συνήθη συμπτώματα σε ασθενείς με MIS-C⁹.....</u>	<u>24</u>
<u>Εικόνα 3: Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης</u>	<u>43</u>

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ACE-2: Angiotensin-converting enzyme 2

ALT: alanine transaminase

ARDS: acute respiratory distress syndrome

CDC: Center for Disease Control and Prevention

CI: Confidence Interval

COVID-19: coronavirus disease 2019

CRP: C-reactive protein

CRS: cytokine release syndrome

DAG: diacylglycerol

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

ESR: Erythrocyte sedimentation rate

FcγR: Fc-gamma receptor

IVIg: intravenous immune globulin

KD: Kawasaki Disease

KDSS: Kawasaki Disease shock syndrome

MAS: macrophage activation syndrome

MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children

PIK3: phosphoinositide 3 kinase

PIMS-TS: pediatric inflammatory multisystem syndrome

PKC: protein kinase C

PLC-γ: phospholipase C gamma

pro-BNP: pro-B-type natriuretic peptide

PT/PTT: prothrombin time and partial thromboplastin time

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SHLH: secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis

SYK: tyrosine protein kinase SYK

TMPRS52: transmembrane serine protease 2

TSS: toxic shock syndrome

WBC: white blood cell count

WHO: World Health Organization

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

MENN: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

ΠΜΕΘ: Παιδιατρική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος COVID-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19), όπου εμφανίστηκε αρχικά στην πόλη Wuhan της Κίνας τον Δεκέμβριο του 2019 και απέκτησε γρήγορα διαστάσεις πανδημίας, εξακολουθεί να αποτελεί μείζον πρόβλημα σε παγκόσμιο επίπεδο, απαριθμώντας, έως τις αρχές του Δεκεμβρίου 2022, 661,7 εκατομμύρια κρούσματα και 6,69 εκατομμύρια θανάτους. Ο ιός που ευθύνεται για τη νόσο είναι ο κορονοϊός-2 του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2).¹ Το ποσοστό των παιδιών που προσβλήθηκαν από τον COVID-19 ήταν μικρό σε σύγκριση με τους ενήλικες και τα ²περισσότερα παιδιά ήταν ασυμπτωματικά ή παρουσίαζαν ήπια συμπτώματα. Ωστόσο, στις 27 Απριλίου 2020, η Pediatric Intensive Care Society του Ηνωμένου Βασιλείου δημοσίευσε μια αναφορά σχετικά με έναν αυξημένο αριθμό παιδιών που παρουσιάζουν πυρετό, σοκ, κοιλιακό άλγος, έμετο και διάρροια, με χαρακτηριστικά ασθένειας που ομοιάζουν με τη νόσο Kawasaki (KD) και το Σύνδρομο Τοξικού Σοκ (TSS), με πολλά από αυτά τα παιδιά να έχουν ιστορικό νόσου COVID-19.³ Το σύνδρομο αυτό περιεγράφηκε αρχικά στην Ευρώπη ως παροδικό σχετιζόμενο με SARS-CoV-2 παιδιατρικό φλεγμονώδες πολυσυστηματικό σύνδρομο (pediatric inflammatory multisystem syndrome, PIMS-TS), ενώ στις 10 Μαΐου 2020 το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Center for Disease Control and Prevention, CDC) το περιέγραψε ως πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σχετιζόμενο με τον COVID-19 (multiple systemic inflammatory syndrome in Children, MIS-C).⁴

Τα παιδιά με MIS-C μπορεί να έχουν πυρετό και διάφορα συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, έμετο, διάρροια, πόνο στον αυχένα, εξάνθημα, ή αίσθημα κόπωσης. Ορισμένα χαρακτηριστικά του MIS-C μοιάζουν με τη KD, το TSS και τη δευτερογενή αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση/ σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων.⁵ Η νόσος Kawasaki είναι ένα σύνδρομο άγνωστης αιτίας που οδηγεί σε πυρετό και επηρεάζει κυρίως παιδιά κάτω των 5 ετών. Είναι μια μορφή αγγειίτιδας, όπου τα αιμοφόρα αγγεία φλεγμονώνονται. Αν και η κλασική νόσος Kawasaki επηρεάζει δυσανάλογα τα παιδιά της Ασίας και τα μικρά παιδιά, το MIS-C που σχετίζεται με τον Covid-19 φαίνεται να εμφανίζεται σε παιδιά κάθε εθνικότητας και

ανιχνεύεται σε μεγαλύτερα παιδιά.⁵ Η σχέση του MIS-C με τη λοίμωξη SARS-CoV-2 υποδηλώνει ότι η παθογένεση αποτελεί μια απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από μόλυνση.⁴

Το MIS-C έχει εμφανιστεί σε πολλές χώρες σε όλο τον κόσμο και τα εθνικά και διεθνή μητρώα δημόσιας υγείας παρακολουθούν αυτήν την απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Το MIS-C περιγράφεται ως μια απειλητική για τη ζωή πολυσυστηματική κατάσταση. Η έγκαιρη αναγνώριση και οι στρατηγικές επιθετικής θεραπείας έχουν γίνει το πρότυπο φροντίδας, με στόχο τη μείωση του κινδύνου θανάτου και των μακροχρόνιων καρδιαγγειακών επιπλώσεων.⁶ Ο στόχος της θεραπείας MIS-C είναι η καταστολή της συστηματικής φλεγμονής, η βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και η πρόληψη μακροχρόνιων συνεπειών. Η θνησιμότητα και η νοσηρότητα των ασθενών με MIS-C είναι πολύ διαφορετικές από την πορεία του COVID-19 στα παιδιά.⁴

Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η αξιολόγηση της έκβασης νοσηλευόμενων παιδιών με MIS-C.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΟΛΥΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (MIS-C) ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

1.1.Ορισμός και Κριτήρια MIS-C

Η νόσος COVID-19 οφείλεται σ' έναν νέο κορονοϊό που ονομάζεται σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορονοϊός 2 (SARS-CoV-2). Εμφανίστηκε για πρώτη φορά στην πόλη Wuhan, στην επαρχία Hubei, στην Κεντρική Κίνα, τον Δεκέμβριο του 2020 και εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο. Περίπου το 10%-20% των ενήλικων ασθενών με COVID-19 αναπτύσσουν μια σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή νόσο που χαρακτηρίζεται από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS), σηπτικό σοκ, πολυοργανική ανεπάρκεια, διαταραχή της πήκτικότητας ή/και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκίνης (cytokine release syndrome, CRS).⁷ Οι καταστάσεις αυτών των ασθενών επιδεινώνονται ξαφνικά στα τελευταία στάδια της νόσου ή κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης, περίοδος που συμπίπτει με τη μείωση του ιικού φορτίου και την αύξηση των δεικτών φλεγμονής. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι η βλάβη του ιστού του ξενιστή προκαλείται από μια ανισορροπία μεταξύ των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών, την αλληλεπίδραση διαφόρων κυττάρων και κυτοκινών και τις απορρυθμισμένες εγγενείς και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις.⁸

Από την άλλη, ένα μεγάλο ποσοστό των μολυσμένων παιδιών φαίνεται να είναι ασυμπτωματικά και λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν σοβαρά συμπτώματα. Ωστόσο, φάνηκε ότι παιδιά παρουσιάζουν ένα πολύ σοβαρό υπερφλεγμονώδες σύνδρομο μετά τη νόσηση από το SARS-CoV-2. Στο δεύτερο μισό του Απριλίου 2020, μια ομάδα παιδιών στην Ιταλία, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) παρουσίασε συμπτώματα παρόμοια με τη νόσο Kawasaki (Kawasaki Disease, KD), του συνδρόμου τοξικού σοκ (toxic shock syndrome, TSS) και της δευτερογενούς αιμοφαγοκυτταρικής λεμφοϊστοκυττάρωσης (secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, SHLH)/ συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων

(macrophage activation syndrome, MAS).⁸ Αυτό το νέο σύνδρομο στα παιδιά ονομάστηκε πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο στα παιδιά (Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) και εμφανίζεται σε παιδιά που έχουν νοσήσει από τον ιό SARS-CoV-2. Με βάση τη χρονική σύνδεση της εισβολής του SARS-CoV-2 με το MIS-C, ο μέσος χρόνος μεταξύ της πρωτοπαθούς μόλυνσης και της συχνότητας των συμπτωμάτων MIS-C, σε παιδιά με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη λοίμωξη COVID-19, είναι δύο έως έξι εβδομάδες.⁹ Το MIS-C χαρακτηρίζεται από φλεγμονή διαφόρων οργάνων, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς, των πνευμόνων, του εγκεφάλου, των νεφρών, του γαστρεντερικού συστήματος, του δέρματος και των ματιών.¹⁰

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention) εξέδωσαν ορισμούς για την αναγνώριση των ασθενών με MIS-C. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κλινικά κριτήρια του MIS-C.¹⁰ Αν και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του κρούσματος MIS-C ποικίλλουν μεταξύ των δύο οργανισμών, και οι δύο ορισμοί απαιτούν την παρουσία πυρετού, αυξημένους δείκτες φλεγμονής, τουλάχιστον δύο ενδείξεις εμπλοκής οργανικών συστημάτων, ενδείξεις μόλυνσης ή έκθεσης από SARS-CoV-2 και αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών.⁸

Πίνακας 1: Κλινικά κριτήρια MIS-C του CDC και του WHO

Κριτήρια	CDC	WHO
Ηλικία	< 21 ετών	< 19 ετών
Πυρετός	≥ 38°C για ≥24 ώρες ή υποκειμενικός πυρετός που διαρκεί ≥24 ώρες	Πυρετός ≥ 3 ημέρες
Κλινική εικόνα	Σοβαρή νόσος που απαιτεί νοσηλεία με προσβολή τουλάχιστον 2 συστημάτων οργάνων (καρδιαγγειακό, νεφροί, αναπνευστικό, αιμοποιητικό, γαστρεντερικό, δέρμα ή νευρικό)	Τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα: 1. Εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, βλεννογονοδερματική φλεγμονή 2. Υπόταση ή σοκ 3. Προσβολή της καρδιάς 4. Διαταραχή της πήξης 5. Οξεία συμπτώματα γαστρεντερικού συστήματος
Φλεγμονή	Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: αυξημένη CRP, ESR, ινωδογόνου, προκαλσιτονίνης, D-dimers, φερριτίνη, αφυδρογονάσης γαλακτικού οξέος, IL-6, αυξημένα ουδετερόφιλα, μειωμένα λεμφοκύτταρα, μειωμένη αλβουμίνη	Αυξημένη CRP, ESR, προκαλσιτονίνη
SARS-CoV-2	Θετικό RT-PCR ή ορολογική εξέταση ή δοκιμή αντιγόνου για νυν ή πρόσφατη λοίμωξη SARS-CoV-2, ή έκθεση στον COVID-19 εντός 4 εβδομάδων πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων	Θετικό RT-PCR ή ορολογική εξέταση ή δοκιμή αντιγόνου για νυν ή πρόσφατη λοίμωξη SARS-CoV-2, ή πιθανή έκθεση στον COVID-19

Αποκλεισμός	Καμία εναλλακτική διάγνωση	Χωρίς προφανή μικροβιακή αιτία
--------------------	----------------------------	--------------------------------

Συντομογραφίες: CDC, Centers for Disease Control and Prevention; WHO, World Health Organization; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IL-6, interleukin-6; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

* **Καρδιακή συμμετοχή:** χαρακτηριστικά μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, περικαρδίτιδας, βαλβιδίτιδας ή στεφανιαίων ανωμαλιών (συμπεριλαμβανομένων ευρημάτων ηχοκαρδιογραφήματος ή αυξημένης τροπονίνης/NT-proBNP)

Πηγή πίνακα: *Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. Am J Emerg Med. 2021;49:148. doi:10.1016/J.AJEM.2021.05.076*

1.2. Παθοφυσιολογία

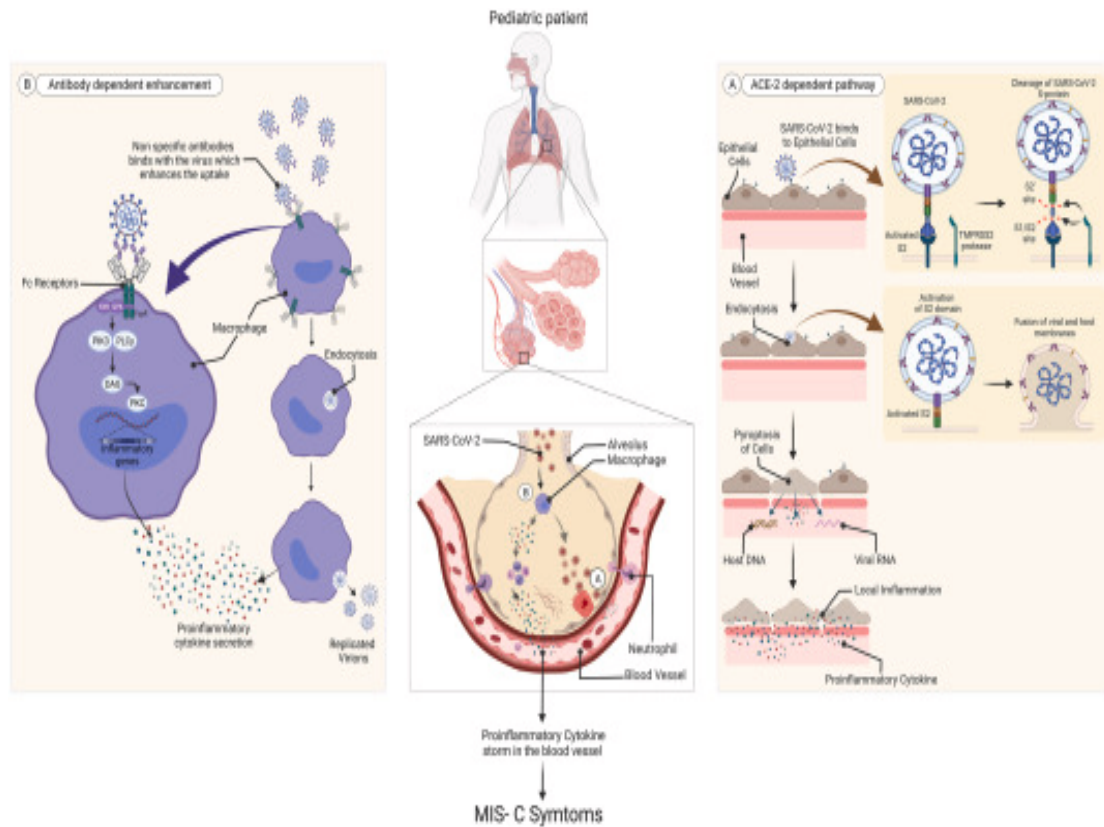
Το MIS-C χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής και ανταποκρίνεται σε αντιφλεγμονώδεις θεραπείες, γι' αυτό θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα φλεγμονώδους αντίδρασης μεσολαβούμενης από την ανοσία (immune-mediated inflammatory reaction). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός εκδήλωσης του MIS-C δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον καθορισμό των χαρακτηριστικών της ανοσολογικής απορρύθμισης στο MIS-C.¹¹ Τα παιδιά με MIS-C εμφανίζουν IgG αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2, που υποδηλώνει την προηγούμενη λοίμωξη των παιδιών απ' αυτόν τον ιό.¹⁰

Ο κυρίαρχος υποδοχέας για την είσοδο του SARS-CoV-2 στο ανθρώπινο σώμα είναι ο κυτταρικός υποδοχέας του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης-2 (Angiotensin-Converting Enzyme-2 receptor, ACE-2). Αναλυτικότερα, η διαδικασία της σύντηξης του SARS-CoV-2 στην κυτταρική μεμβράνη απαιτεί τη δράση μιας πρωτεάσης της επιφάνειας του κυττάρου ξενιστή, την TMPRSS2 (Transmembrane Protease Serine 2), και την αφαίρεση 2 αμινοξέων από την S1 πρωτεΐνη του ιού. Μετά την αφαίρεση των

αμινοξέων, η S1 πρωτεΐνη αποχωρίζεται από την S2 και η τελευταία υφίσταται δομική αναδιαμόρφωση, η οποία διευκολύνει την ενοποίηση του ιού με το κύτταρο στόχο.¹² Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με το SARS-CoV-2 και η καταιγίδα κυτοκινών έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί τραυματισμού των τελικών οργάνων στο MIS-C.¹⁰ Στην εικόνα 2 παρουσιάζεται ο πιθανός μηχανισμός του MIS-C σε παιδιά.

Το γονίδιο που κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη TMPRSS2 έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 21, του οποίου η μεταγραφή ρυθμίζεται από τον αλλοσωμικό παράγοντα μεταγραφής του υποδοχέα του ανδρογόνου.¹³ Οι ορμόνες φύλου, όπως η τεστοστερόνη που υπάρχει έναντι του γονιδίου, αυξάνουν τη δραστηριότητα του AR μέσω πολλών συστημάτων σηματοδότησης. Οι ανδρικές ορμόνες του φύλου αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή του TMPRSS2, προκαλώντας μειωμένη δραστηριότητα του ACE2 στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες.¹² Η αδρεναρχή αποτελεί απαραίτητο ορόσημο στο MIS-C, γι' αυτό τα παιδιά 10-12 ετών και άνω έχουν μεγαλύτερη ευπάθεια. Αυτή η εξαρτώμενη από την ηλικία αποκάλυψη του ACE2 και του TMPRSS2 διευκολύνει την είσοδο του ιού σε εφήβους προκαλώντας έντονη παθογένεση και συμπτώματα MIS-C, ενώ περιορίζει την πρόσβαση του ιού σε προεφήβους ελαχιστοποιώντας τα συμπτώματά τους.¹³

Εικόνα 1: Πιθανός μηχανισμός του MIS-C σε παιδιατρικούς ασθενείς. Α. Μονοπάτι εξαρτώμενο από το ACE-2 Β. Ενίσχυση εξαρτώμενη από τα αντισώματα.⁹



Πηγή εικόνας: Kundu A, Maji S, Kumar S, Bhattacharya S, Chakraborty P, Sarkar J. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. *Clin Epidemiol Glob Heal.* 2022;14:100966. doi:10.1016/J.CEGH.2022.100966

Παράλληλα, η υψηλότερη συγκέντρωση αντισωμάτων ορού σε παιδιατρικούς ασθενείς δείχνει την πιθανή λειτουργία του εξαρτώμενου από τα αντισώματα μηχανισμού ενίσχυσης στην πρόκληση MIS-C. Έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με MIS-C παράγονται εξουδετερωτικά και μη εξουδετερωτικά (δεσμευτικά) αντισώματα ως ανατροφοδότηση στην πρωτεΐνη ακίδας του SARS-CoV-2.¹² Τα εξουδετερωτικά αντισώματα ενός ιού προσδένονται στις αντίστοιχες πρωτεΐνες και αποτρέπουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα, ενώ τα μη εξουδετερωτικά προσκολλώνται στον ιό, αλλά δεν έχουν τη δυνατότητα να

αποτρέψουν τη λοιμογόνο δράση του.¹² Θεωρείται ότι όταν τα παιδιά εκτίθενται για πρώτη φορά στον ιό SARS-CoV-2, το ανοσοποιητικό τους σύστημα παράγει και τα δύο αυτά αντισώματα. Τα μη εξουδετερωτικά αντισώματα ή οι ανεπαρκείς ποσότητες εξουδετερωτικών αντισωμάτων που συνδέονται με τους επιτοπες του SARS-CoV-2, στο αίμα του ασθενούς, προάγουν την πρόσληψή του μέσα στον ιστό ξενιστή που περιγράφεται ως ADE. Αυτός ο μηχανισμός δε σχετίζεται με το μονοπάτι ACE2 και περιλαμβάνει τη συνένωση του συμπλέγματος του επιτοπικού και του ειδικού για τον ιό μη εξουδετερωτικού αντισώματος μέσω της διάσπασης της περιοχής FC της ανοσοσφαιρίνης στη μεμβράνη του ανοσοποιητικού κυττάρου που φιλοξενεί τον υποδοχέα IgG Fc (FcR).⁹ Η αλληλεπίδραση ενεργοποιεί μακροφάγα, φυσικά κύτταρα φονείς, λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα προκαλώντας κυτταρική ανοσία. Οι ενδοκυτταρικοί υποδοχείς τύπου Toll, όπως οι TLR3, TLR7 ανιχνεύουν το ιικό RNA και έτσι καθιστούν τα μακροφάγα λειτουργικά, προκαλώντας ένα κύμα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως TNF- α , IL-6, IL-18, IL-16, IL-1 β μέσω της οδού NF- κ B.¹⁴ Αυτό προκαλεί μια καταιγίδα κυτοκινών που μιμείται την πρόκληση μακροφάγων όπως φαίνεται στην αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση.¹²

Τα μακροφάγα CD68+, CD169+3 βοηθούν στη διασπορά του ιού και προκαλούν πυρόπτωση (pyroptosis) μέσω φλεγμονής. Η πυρόπτωση υποδηλώνει κυτταρικό θάνατο που συνδέεται με την περιοχή πυρίνης της οικογένειας NLR που περιέχει 3 συστήματα ενεργοποίησης φλεγμονωδών στο σώμα. Έτσι, η κυτταρική βλάβη υποκινεί τα γύρω μακροφάγα να παράγουν χημειοκίνες και κυτοκίνες. Επίσης, οι δείκτες φλεγμονής μπορούν να βοηθήσουν τα μακροφάγα να δεσμεύσουν τα T-κύτταρα στην περιοχή της μόλυνσης. Τα αυξημένα επίπεδα IL-1 β στον ορό του αίματος υποδηλώνουν την εμφάνιση πυρόπτωσης. Η τοπική φλεγμονή και η συσσώρευση παθογόνων μακροφάγων στους ιστούς του σώματος είναι δύο ιδιαίτερα συνηθισμένοι παράγοντες που προκαλούν το σύνδρομο MIS-C, ωστόσο χρειάζεται μελέτη για να αναδειχθεί περαιτέρω ο ρόλος των μακροφάγων.⁹

Η πρωτεΐνη ακίδας SARS-CoV-2 μπορεί να λειτουργήσει ως «υπεραντιγόνο», ενεργοποιώντας τόσο τα T- και τα B-κύτταρα, οδηγώντας στην υπερφλεγμονώδη κατάσταση και μια επακόλουθη καταιγίδα κυτοκινών

και παρόμοια με τη σταφυλοκοκκική ενδοτοξίνη Β που εμπλέκεται στο TSS.⁶ Η παθοφυσιολογία της βλάβης στα προσβεβλημένα συστήματα οργάνων (καρδιαγγειακό, δέρμα, νευρικό, νεφροί και αναπνευστικό σύστημα) μπορεί να είναι πολυπαραγοντική, συμπεριλαμβανομένης της δευτερογενούς υποογκαιμίας, χαμηλής καρδιακής παροχής, αγγειίτιδας, μικροθρόμβου, οιδήματος ή φλεγμονής. Η πιο κοινή καρδιαγγειακή προσβολή είναι το σοκ, οι καρδιακές αρρυθμίες, η περικαρδιακή συλλογή και η διάταση της στεφανιαίας αρτηρίας. Η καρδιακή προσβολή μπορεί να προκύψει από συνδυασμό φλεγμονής, μικροθρόμβου και οιδήματος του μυοκαρδίου. Η οξεία νεφρική βλάβη είναι δευτερογενής σε υποογκαιμία ή σε κατάσταση χαμηλής καρδιακής παροχής ή σχετίζεται άμεσα με αγγειίτιδα ή φλεγμονή. Η αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να προκύψει από έναν συνδυασμό πνευμονικού οιδήματος και συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας που οφείλεται σε φλεγμονή.¹⁵

1.3.Επιδημιολογικά δεδομένα

Οι πρώτες περιπτώσεις MIS-C αναφέρθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο, και ακολούθησαν αναφορές από τον Καναδά, την Ευρώπη, τη Νότια Αφρική και τις ΗΠΑ. Η συχνότητα εμφάνισης του MIS-C σε άτομα ηλικίας κάτω των 21 ετών είναι 2 ανά 100.000 άτομα, ενώ σε παιδιά με COVID-19 είναι 322 ανά 100.000 άτομα.¹⁰ Η επίπτωση του MIS-C στις ΗΠΑ, σύμφωνα με τη μελέτη των Payne et al (2021), ήταν 5,1 (95% CI 4,5 – 5,8) άτομα ανά 1000000 ανθρωπομήνες. Σε σύγκριση με τους λευκούς, η συχνότητα εμφάνισης ανά 1000000 ανθρωπομήνες ήταν υψηλότερη στη μαύρη φυλή (adjusted incidence rate ratio [aIRR]: 9,26; 95% CI, 6,15-13,93)], στην Ισπανική φυλή (aIRR: 8,92; 95% CI, 6,00-13,26), και στην Ασιατική φυλή (aIRR: 2,94; 95% CI, 1,49-5,82). Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης ήταν υψηλότερη μεταξύ των παιδιών ηλικίας 5 ετών ή μικρότερης (aIRR:4,9 παιδιά ανά 1000000 ανθρωπομήνες; 95% CI: 3,7-6,6) και σε παιδιά ηλικίας 6 έως 10 ετών (aIRR: 6,3 παιδιά ανά 1000000 ανθρωπομήνες; 95% CI, 4,8- 8,3).¹⁶

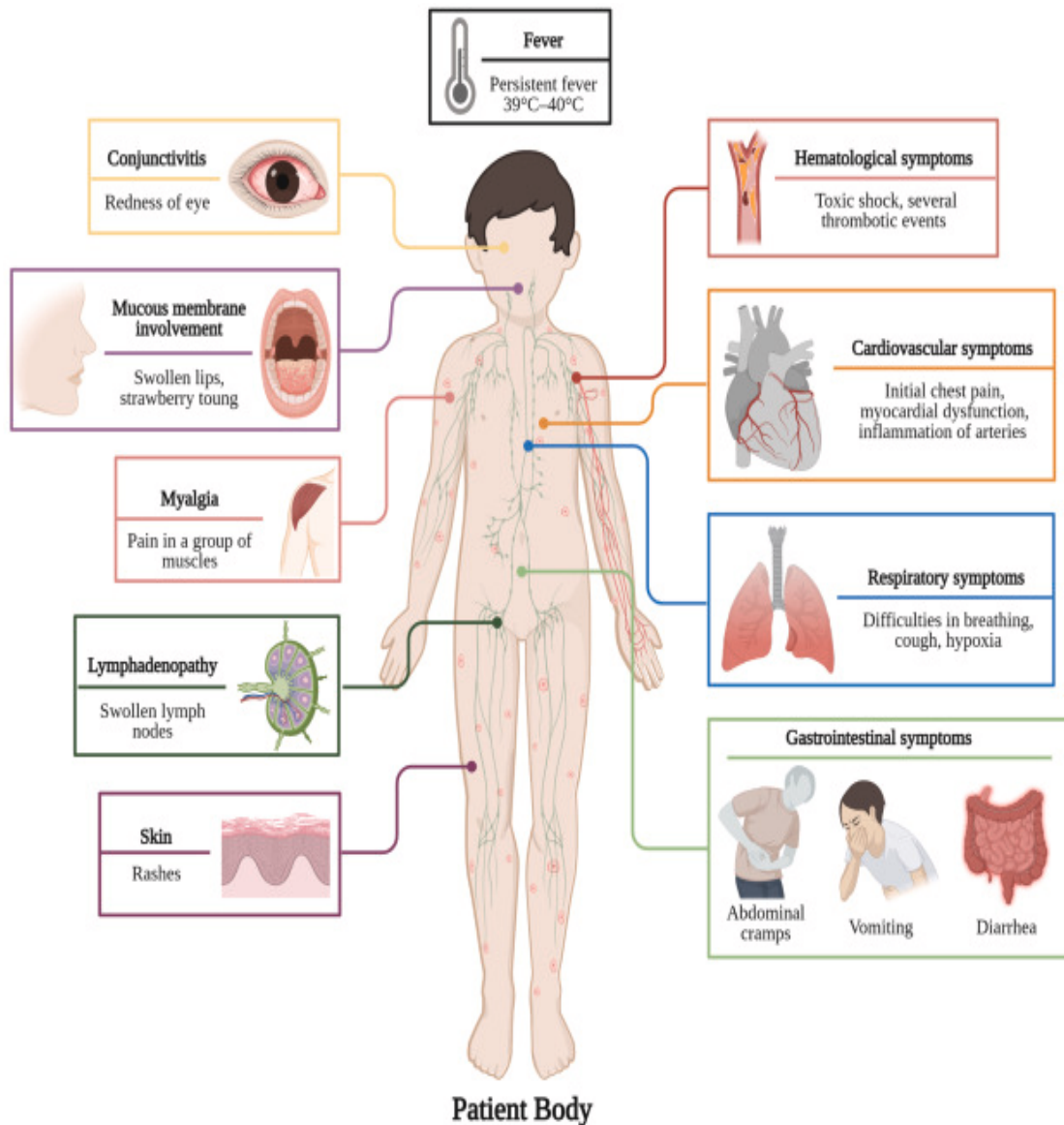
Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 123 μελετών βρέθηκε ότι η μέση ηλικία των ασθενών με MIS-C ήταν 8,1 (\pm 2,37) έτη και το 58,11% (95% CI: 56,40–

59,82%) ήταν αγόρια. Επίσης, το 24,89% (95% CI 23,30–26,48%) των ασθενών και το 25,18% (95% CI 23,51–26,85%) του πληθυσμού MIS-C ανήκαν στην μαύρη αφρικανική φυλή και την ισπανόφωνη φυλή, αντίστοιχα. Στην Ασιατική φυλή ανήκαν το 23,51% (95% CI 21,95–25,07%) των ασθενών και στην μη ισπανόφωνη λευκή φυλή το 19,01% (95% CI 17,53–20,49%). Το 20,23% (95% CI 18,79–21,66%) των ασθενών με MIS-C είχαν συννοσηρότητες, με την πιο συχνά αναφερόμενη συννοσηρότητα να αποτελεί η υπερβαρότητα-παχυσαρκία 17,70% (95% CI 16,20–19,21%). Ακόμη, περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων MIS-C (33,48%, 95% CI 31,52–35,45%) είχαν πρόσφατη έκθεση ή ιστορικό επαφής με επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19.¹⁷

1.4.Κλινική Εικόνα

Τα παιδιά που διαγιγνώσκονται με MIS-C μπορεί να εμφανίσουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών χαρακτηριστικών και σοβαρότητας της νόσου. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα αποτελούν την κυρία κλινική εκδήλωση σε ασθενείς με MIS-C και περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, έμετο και διάρροια.¹⁸ Οι ασθενείς με MIS-C μπορεί να παρουσιάζουν μεσεντερική λεμφαδενίτιδα, ηπατοσπληνομεγαλία, πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου και εντερική φλεγμονή, ιδιαίτερα στον τελικό ειλεό και το κόλον. Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται τα συχνότερα συμπτώματα σε ασθενείς με MIS-C.

Εικόνα 2: Συνήθη συμπτώματα σε ασθενείς με MIS-C⁹



Πηγή εικόνας: Kundu A, Maji S, Kumar S, Bhattacharya S, Chakraborty P, Sarkar J. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. Clin Epidemiol Glob Heal. 2022;14:100966. doi:10.1016/J.CEGH.2022.100966

Οι ασθενείς με MIS-C μπορεί να εμφανίσουν γαστρεντερικά συμπτώματα (κοιλιακό άλγος, έμετος ή διάρροια υπάρχουν στο 60-100%), νευρογνωστικά συμπτώματα (πονοκέφαλος, μειωμένη ψυχική κατάσταση ή λήθαργος υπάρχουν σε 29-58%), αναπνευστικά συμπτώματα (21–65%),

πονόλαιμο (10–16%) και μυαλγίες (8–17%).¹⁰ Η επιπεφυκίτιδα είναι παρούσα στο 30-81% των ασθενών με MIS-C, ενώ το εξάνθημα είναι παρόν στο 45-76%. Το εξάνθημα μπορεί να έχει ποικίλη εμφάνιση, συμπεριλαμβανομένου του ερυθρήματος, της πορφύρας, ή της κνίδωσης. Η πολυοργανική προσβολή είναι συχνή σε αυτούς τους ασθενείς και καρδιογενές ή αγγειοπληγικό σοκ μπορεί να συμβεί στο 32-76% των ασθενών. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν προσβολή του βλεννογόνου (27-76%), λεμφαδενοπάθεια (6-16%) και οιδηματώδη άνω ή κάτω άκρα (9-16%). Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν υπεζωκοτικές συλλογές, περικαρδιακές συλλογές και ασκίτης. Σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις συμπεριλαμβανομένων σπασμών, αλλοιωμένης ψυχικής κατάστασης, εγκεφαλοπάθειας και μηνιγγοεγκεφαλίτιδας μπορεί να εμφανιστούν στο 6-15% των ασθενών.¹⁰

Οι ασθενείς με MIS-C έχουν συμπτώματα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι ασθενείς μπορεί να νοιώθουν πόνο στο στήθος, με τη μέση καθυστέρηση της έναρξης των κλινικών συμπτωμάτων και της έναρξης των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας να είναι οι 6 ημέρες. Τα παιδιά μπορεί να εμφανίσουν καρδιογενές shock και δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.⁹

Στα παιδιά μικρής ηλικίας μπορούν να παρατηρηθούν διάφορα νευρολογικά συμπτώματα. Μερικά από τα πιο συχνά νευρολογικά συμπτώματα είναι ο πονοκέφαλος, τα προβλήματα ακοής και όρασης, η διαταραχές μνήμης, η μηνιγγίτιδα, η απάθεια και η ατονία. Σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή απότομη ενδοκρανιακή αιμορραγία, κώμα, επιληπτικές κρίσεις, απομυελινωτική νόσος, άσηπτη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα.¹⁹

Τα παιδιά με MIS-C παρουσιάζουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, που στους περισσότερους ασθενείς ομοιάζουν με αυτά των λοιμώξεων της κοιλίας. Τα πιο συχνά γαστρεντερικά συμπτώματα ήταν το κοιλιακό άλγος, η διάρροια και ο έμετος.²⁰

Ακόμη, τα παιδιά με MIS-C εμφανίζουν συμπτώματα από το αιμοποιητικό σύστημα. Μπορεί να εμφανίσουν θρομβωτικά επεισόδια. Η ενεργοποίηση της πήξης οδηγεί σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, ενδοκαρδιακή θρόμβωση,

θρόμβωση του εγκεφαλικού φλεβικού κόλπου, υπαραχνοειδή αιμορραγία που προκαλεί ισχαιμικό εγκεφαλικό θάνατο.¹⁹ Προθρομβωτική θρόμβωση ενισχύεται από την υπερφλεγμονώδη κατάσταση του MIS-C σε συνδυασμό με το COVID-19 που προκαλεί πνευμονική εμβολή. Στους ασθενείς με MIS-C μπορούν να παρατηρηθούν αιματολογικές ανωμαλίες, όπως λεμφοπενία, ουδετεροφιλία, αιμόλυση, υποξαιμία, αναιμία, πανκυτταροπενία και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο.⁹

Στη μελέτη των Dufort et al., όπου το δείγμα αποτελέσαν 99 ασθενείς (54% άνδρες) με MIS-C, κυρίως ηλικίας 6 έως 12 ετών, βρέθηκε ότι η πιο συχνή συννοσηρότητα ήταν η παχυσαρκία. Το 80% των ασθενών εισήχθησαν στη ΜΕΘ και το 10% αυτών χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ακόμη, το 52% των ασθενών στο υπερηχοκαρδιαγράφημα εμφάνισε ανωμαλίες (ιδιαίτερα κοιλιακή δυσλειτουργία), το 32% είχε περικαρδιακή συλλογή και το 9% είχε ανευρύσματα στεφανιαίας αρτηρίας. Το 70% υποβλήθηκαν σε θεραπεία με IVIG, το 64% έλαβε συστηματικά γλυκοκορτικοειδή και το 48% έλαβε τόσο IVIG όσο και συστηματικά γλυκοκορτικοειδή.²¹

Σε μία άλλη μελέτη, των Feldstein et al., όπου το δείγμα αποτελέσαν 186 ασθενείς με MIS-C, τα πιο συχνά συμπτώματα των ασθενών ήταν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (92%), καρδιαγγειακά συμπτώματα (80%), βλεννογονοδερματικά (74%) και αναπνευστικά (70%). Το 80% των ασθενών χρειάστηκε νοσηλεία σε ΠΜΕΘ, όπου το 20% έλαβε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η πλειοψηφία των ασθενών υποβλήθηκε σε θεραπεία με IVIG (77%), συστηματικά γλυκοκορτικοειδή (49%) και ανταγωνιστή του υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 (IL-1Ra) ή αναστολέα ιντερλευκίνης-6 (IL-6) (20%). Τέσσερις ασθενείς πέθαναν, 2 από τους οποίους είχαν υποκείμενες συννοσηρότητες και τρεις ασθενείς είχαν λάβει εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης.²²

Οι Kaushik et al. εξέτασαν 16 μελέτες με 655 ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 20 ετών. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 8 έτη και το 55% των ασθενών ήταν άνδρες. Περίπου το 23% των συμμετεχόντων είχε συννοσηρότητες, με τις πιο συχνές να αποτελούν η παχυσαρκία, οι αναπνευστικές παθήσεις και καρδιακές παθήσεις. Τα πιο συχνά συμπτώματα

ήταν ο πυρετός και τα γαστρεντερικά συμπτώματα. Το 55% των ασθενών είχε καρδιακή προσβολή και το 32% των ασθενών είχαν μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας < 55%.¹¹

Οι Bautista-Rodriguez et al. διαπίστωσαν ότι η πλειονότητα των ασθενών, από 183 ασθενείς που διαγνώστηκαν με MIS-C, εμπίπτουν σε τρεις κλινικές κατηγορίες: καταπληξία (shock), ασθένεια τύπου Kawasaki και ατελής/άτυπη ασθένεια τύπου Kawasaki που εκδηλώνεται με πυρετό και συστηματική φλεγμονή. Οι ασθενείς που εισήχθησαν με εικόνα shock έτειναν να έχουν θρομβοπενία, υψηλότερα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), φερριτίνης, D-dimers και N-τερματικού προ B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP). Επίσης, έτειναν να έχουν καρδιακή προσβολή, όπως δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και φλεγμονή της βαλβίδας. Αυτοί οι ασθενείς ήταν πιο πιθανό να χρειαστούν αναπνευστήρα και ινóτροπη υποστήριξη και το 55% των ασθενών χρειάστηκε εισαγωγή σε ΠΜΕΘ. Οι ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, κυρίως μαύροι (43,6%) και παρουσίαζαν κυρίως γαστρεντερικά και νερολογικά συμπτώματα. Από την άλλη, οι ασθενείς με MIS-C, που ομοιάζε με τη νόσο Kawasaki ήταν νεότεροι, είχαν χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και είχαν μικρότερη διάρκεια νοσηλείας. Ο κύριος τύπος καρδιακής προσβολής σε αυτούς τους ασθενείς ήταν τα ανευρύσματα της στεφανιαίας αρτηρίας.¹⁸

1.5.Διάγνωση του πολυσυστηματικού φλεγμονώδους συνδρόμου

Οι ασθενείς με MIS-C μπορεί γρήγορα να εκδηλώσουν σοβαρή νόσηση και υπόταση. Επομένως, η διαχείρισή τους θα πρέπει να γίνεται σε ένα κέντρο με δυνατότητες εντατικής θεραπείας παιδιατρικής. Η εργαστηριακή αξιολόγηση για γενικευμένη φλεγμονή, πολυσυστηματική συμμετοχή και πιθανή μόλυνση είναι κατάλληλη. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, της αναπνευστικής κατάστασης, της νευρολογικής κατάστασης και της νεφρικής λειτουργίας.²³ Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται ο τρόπος προσέγγισης παιδιών με σημεία – συμπτώματα σχετικά με MIS-C.

Η διάγνωση ενός ασθενή ύποπτου για MIS-C με τοξική εμφάνιση (π.χ. σοκ, αφυδάτωση, αναπνευστική δυσχέρεια, νευρολογικές διαταραχές) θα πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό έλεγχο, έλεγχο ηλεκτρολυτών, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, δεικτών φλεγμονής και πήξης δοκιμή SARS-CoV-2 (PCR ή/και ορολογία), τροπονίνη και BNP. Λόγω της επικαλυπτόμενης παρουσίας με σήψη, θα πρέπει να λαμβάνονται αιμοκαλλιέργειες.¹⁰

Από την άλλη, για τους ασθενείς με καλή κλινική εικόνα, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας συνιστά ένα κλιμακωτό σύστημα δοκιμών. Σύμφωνα μ' αυτήν την στρατηγική, εκείνοι που φαίνονται καλά, αλλά στους οποίους το MIS-C είναι σημαντικό θα πρέπει να τους γίνεται αιματολογικός έλεγχος, έλεγχος ηλεκτρολυτών, νεφρικής και ηπατικής λειτουργία, CRP και ταχύτητας καθίζησης ερυθρών (ESR). Εάν διαπιστωθεί CRP ≥ 5 mg/dL ή ESR ≥ 40 mm/h και μία από τις ακόλουθες άλλες εργαστηριακές ανωμαλίες (απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $< 1,5$, αριθμός αιμοπεταλίων < 150000 , νάτριο < 135 mmol/L, ουδετεροφιλία ή ουδετεροφιλία), τότε συνιστάται η πλήρης δοκιμή όπως περιγράφεται παραπάνω.²⁴

Όλοι οι ασθενείς που είναι ύποπτοι για MIS-C θα πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Οι αρρυθμίες είναι παρούσες στο 12-21% των ασθενών. Τα πιο κοινά μη φυσιολογικά ευρήματα ΗΚΓ είναι ανωμαλίες επαναπόλωσης, ισχαιμικές αλλαγές και κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν αποκλεισμούς διακλαδώσεων, παρατεταμένα διαστήματα QT και κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς υψηλού βαθμού.¹⁸ Παράλληλα, συχνά ευρήματα κατά την ακτινογραφία θώρακος σε ασθενείς με MIS-C αποτελούν η καρδιομεγαλία, το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, η ατελεκτασία και η υπεζωκοτική συλλογή.²⁵ Ακόμη, οι ασθενείς με πιθανό MIS-C θα πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία κοιλίας, καθώς μπορεί να εμφανίζουν ασκίτη μικρού όγκου, πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου, πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης ή κοιλιακή λεμφαδενοπάθεια. ²⁶. Παράλληλα, στους ασθενείς με πιθανό MIS-C θα πρέπει να διενεργείται ηχοκαρδιογράφημα, λόγω της ανησυχίας για διαστολή του ανευρύσματος της στεφανιαίας αρτηρίας, της καρδιακής δυσλειτουργίας και της μυοκαρδίτιδας.

Το υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της διαμέτρου της στεφανιαίας αρτηρίας, που περιγράφεται χρησιμοποιώντας το Z-score. Το Z-score είναι μια μέτρηση της διαμέτρου της στεφανιαίας αρτηρίας σε σύγκριση με τη μέση διάμετρο για ένα παιδί με το ίδιο μέγεθος επιφάνειας σώματος. Οι φυσιολογικές τιμές Z-score είναι 0, με τιμές μεγαλύτερες από 0 να αντιπροσωπεύουν τη διαστολή της στεφανιαίας αρτηρίας.²⁷

Αξίζει να σημειωθεί ότι ελλείψει θετικού τεστ για SARS-CoV-2 ή θετικής επιδημιολογικής έκθεσης, προτείνεται εξέταση εναλλακτικών διαγνώσεων. Η ορολογία μπορεί να επαναληφθεί 2-4 εβδομάδες αργότερα και εάν τα αποτελέσματα είναι αρνητικά αλλά η υποψία παραμένει υψηλή, η ορολογία μπορεί να επαναληφθεί χρησιμοποιώντας διαφορετική ανάλυση. Ο έλεγχος των επαφών μέσα στην οικογένεια μπορεί επίσης να αποκαλύψει στοιχεία έκθεσης.²³

Πίνακας 2: Προτεινόμενη προσέγγιση παιδιών με σημεία – συμπτώματα σχετικά με MIS-C²³

1. Εξετάστε το ενδεχόμενο παρατήρησης σε μονάδα με δυνατότητες καρδιοαναπνευστικής παρακολούθησης
2. Εργαστηριακή αξιολόγηση
- Πλήρης αιματολογικός έλεγχος
- Βιοχημικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων της ουρίας και της κρεατινίνης
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, αλβουμίνη, χολερυθρίνη)
- Καρδιακοί δείκτες: pro-BNP και τροπονίνη
- Καλλιέργεια ούρων, αν ενδείκνυται
- Αέρια αίματος και γαλακτικό οξύ
- Δείκτες φλεγμονής: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP, προκαλσιτονίνη, φεριπίνη, τριγλυκερίδια, IL-6
- Παράγοντες πήξης: PT, PTT, ινωδογόνο, D-dimer
- Κρεατινική κίνηση, γαλακτική αφυδρογονάση
- Καλλιέργεια αίματος
- Ορολογία για τον SARS-CoV-2
- Ρινοφαρυγγικό επίχρισμα ή δείγμα από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα για SARS-CoV-2 με RT-PCR. Εξετάστε το ενδεχόμενο αποστολής δείγματος από τα κόπρανα, εάν εμφανίζονται συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα.
3. Απεικόνιση
- Ακτινογραφία θώρακος
- Υπερηχογράφημα κοιλίας ή αξονική τομογραφία
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών
- Διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα
4. Έγκαιρη διαβούλευση με ειδικούς για βοήθεια στη διαχείριση, όπως εντατικολόγους, καρδιολόγους, ρευματολόγους, λοιμωξιολόγους, αλλεργιολόγους/ ανοσολόγους, νευρολόγους.

Συντομογραφίες: ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; pro-BNP, pro-B-type natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Πηγή πίνακα: Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children*. 2020;7(7). doi:10.3390/CHILDREN7070069

1.6.Απεικονιστικά ευρήματα

Κατά το ηχοκαρδιογράφημα μπορεί να παρατηρηθεί μέτριου (κλάσμα εξώθησης < 55%) ή σοβαρού βαθμού (κλάσμα εξώθησης < 30%) δυσλειτουργία της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Άλλα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα σε ασθενείς με MIS-C είναι η περικαρδίτιδα (περικαρδιακή συλλογή), η μυοκαρδίτιδα, η ανεπάρκεια των κολποκοιλιακών βαλβίδων ή/ και μικρό ή γιγαντιαίο ανεύρυσμα.²⁰ Σε εφήβους με αγγειοδιασταλτικό σοκ, η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (magnetic resonance imaging, MRI) παρατηρούνται σημεία οιδήματος του μυοκαρδίου, που απαιτούν αναζωογόνηση υγρών.²⁸

Στην ακτινογραφία θώρακος μπορεί να παρατηρηθεί πνευμονικό οίδημα, ατελεκτασία, υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονικές διηθήσεις, πνευμοθώρακας, πνευμονική αιμορραγία και βρογχόσπασμος.²³

Το υπερηχογράφημα κοιλίας και η αξονική τομογραφία κοιλίας και πυέλου σε ασθενείς με MIS-C μπορούν να δείξουν σκωληκοειδίτιδα, ύδρωση της χοληδόχου κύστης, ασκίτη, μεσεντερική αδενοπάθεια, υπεζωκοτική συλλογή και εντεροκολίτιδα. Παράλληλα, μπορεί να ανευρεθεί παγκρεατομεγαλία, ηπατομεγαλία και αυξημένη νεφρική ηχογένεια, που οδηγεί σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια.²⁰

1.7.Εργαστηριακά ευρήματα

Το κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με MIS-C είναι ένα εξαιρετικά αυξημένο επίπεδο φλεγμονωδών και καρδιακών δεικτών. Οι φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), η

ιντερλευκίνη-6 ορού (IL-6), η φερριτίνη, η προκαλσιτονίνη είναι σημαντικά αυξημένοι.⁹ Οι αυξημένες τιμές της CRP, της Φερριτίνης και της προκαλσιτονίνης ποικίλλουν από 11,98–27,62 mg/dL, 370,7–1032,5 ng/ml και 8,41–31,96 ng/mL αντίστοιχα.¹⁹ Οι τιμές των καρδιακών δεικτών όπως η τροπονίνη και το νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου ποικίλλουν από 0,03–2,17 ng/mL, 229,5–1778,5 pg/mL αντίστοιχα.¹⁹

Ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα του MIS-C είναι τα αυξημένα επίπεδα D-dimers, ινωδογόνου, και του παράγοντα VIII.⁹ Η τιμή των D-dimers και του ινωδογόνου κυμαίνονται από 2,42 έως 3,79 μg/mL και από 468,5 έως 629 mg/mL, αντίστοιχα.¹⁹ Το χαμηλό ποσοστό της αντιθρομβίνης III προκαλεί διάφορους τύπους θρόμβωσης στους ασθενείς. Κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου, η ιντερλευκίνη-6, η IL-1β, ρυθμίζουν προς τα πάνω τη φλεγμονώδη αντίδραση.⁹ Οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής είναι συχνοί, με το 92% των ασθενών να έχει τουλάχιστον 4 από τις ακόλουθες διαταραχές: αυξημένο ESR (75-80%), αυξημένα επίπεδα D-dimers (67-100%), αυξημένη CRP (90-100%), λεμφοκυτταροπενία (80–95%), ουδετεροφιλία (68–90%), αυξημένη φερριτίνη (55–76%), υπολευκωματιναιμία (48–95%), αναιμία (70%), θρομβοπενία (31–80%) ή αυξημένα ηπατικά ένζυμα (62–70%).¹⁰

Οι ασθενείς με MIS-C εμφανίζουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα των δοκιμών ηπατικής λειτουργίας, με αυξημένη τρανσαμινάση αλανίνης (Alanine transaminase, ALT) και ασπαρτική τρανσαμινάση (Aspartate transaminase, AST).⁹ Οι τιμές της ALT και της AST ποικίλλουν ως 27,73–73,6 U/L και 36,25–56,75 U/L αντίστοιχα.¹⁹ Παράλληλα, στους ασθενείς με MIS-C παρατηρείται συχνά αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Erythrocyte sedimentation rate, ESR). Η τιμή του ESR κυμαίνεται συνήθως από 38 έως 58 mm/hr.¹⁹ Τέλος, στους ασθενείς με MIS-C μπορεί να παρατηρηθεί υπονατριαιμία και αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης.⁹

1.8. Διαφορική διάγνωση μεταξύ MIS-C και νόσου Kawasaki και Συνδρόμου Τοξικού Σοκ

Οι ομοιότητες μεταξύ ασθενών με MIS-C και άλλων καλά καθορισμένων συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένων της νόσου Kawasaki (Kawasaki Disease, KD) και του συνδρόμου τοξικού shock (Toxic shock syndrome, TSS) επιτρέπουν τη δημιουργία υποθέσεων σχετικά με την παθογένεση και μπορεί να βοηθήσουν στην καθοδήγηση της θεραπείας. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα κοινά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα μεταξύ MIS-C, KD και TSS.²³

Η KD είναι μια οξεία αγγειίτιδα μεσαίων αγγείων που επηρεάζει κυρίως τις στεφανιαίες αρτηρίες και εμφανίζεται πιο συχνά σε μικρά παιδιά. Αποτελεί την πιο κοινή αιτία επίκτητης καρδιακής νόσου στην παιδική ηλικία στις ανεπτυγμένες χώρες. Κύρια χαρακτηριστικά της KD αποτελούν το εξάνθημα, η διόγκωση των τραχηλικών λεμφαδένων και οι αλλαγές στον βλεννογόνο των οφθαλμών και του στόματος. Οι εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής, όπως και στο MIS-C, είναι αυξημένοι. Οι ασθενείς με KD τείνουν να εμφανίζουν λευκοκυττάρωση με υπεροχή ουδετερόφιλων και θρομβοκυττάρωση. Η θρομβοπενία είναι σπάνια σε παιδιά με KD. Τα καρδιακά ευρήματα στο MIS-C διαφέρουν από το KD, καθώς οι ασθενείς με MIS-C εμφανίζουν κυρίως καρδιακή δυσλειτουργία και υπόταση, ενώ οι ασθενείς με KD ανωμαλίες της στεφανιαίας αρτηρίας.²⁹

Ο αιτιολογικός παράγοντας του καταρράκτη φλεγμονής στην KD παραμένει άγνωστος. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονώδη απόκριση σε παιδιά με γενετική προδιάθεση.³⁰ Η διαχείριση παιδιών με KD περιλαμβάνει τη χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (intravenous immune globulin, IVIG), θεραπεία με υψηλή δόση ασπιρίνης και περιστασιακά τη χρήση άλλων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Ο μηχανισμός του IVIG είναι ασαφής και μπορεί να περιλαμβάνει ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις στα ρυθμιστικά T κύτταρα. Η θεραπεία παιδιών με KD έχει μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης του ανευρύσματος της αορτής από 25% σε 4%.³¹

Πίνακας 3: Σύγκριση κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών του MIS-C με KD, KDSS και TSS.

	MIS-C	Kawasaki Disease (KD)	Kawasaki Disease Shock Syndrome (KDSS)	Toxic Shock Syndrome (TSS)
Ηλικία	Μεγαλύτερη ηλικία	Νεότερη ηλικία	Νεότερη ηλικία	Μεγαλύτερη ηλικία
Υπόταση	±	-	++	++
Συμμετοχή της μεμβράνης του βλεννογόνου	±	+	+	±
Εξάνθημα	+	+	+	Ερυθρόδερμα
Διαταραχή επιπέδου συνείδησης ή εγκεφαλοπάθεια	+	Σπάνια	+	+
Γαστρεντερικά συμπτώματα	++	Σπάνια	+	+
Αναπνευστική δυσχέρεια	+	Σπάνια	+	+
Μυαλγία	+	-	-	+
Λευκά αιμοσφαίρια	Ουδετεροφιλία, Λεμφοπενία	Ουδετεροφιλία	Ουδετεροφιλία	Ουδετεροφιλία
Αιμοπετάλια	↓	↑	↓, φυσιολογικά, ↑	↓
PT/PTT	↑	Φυσιολογικά	Φυσιολογικά ή ↑	↑
D-dimer	↑	φυσιολογικά	Φυσιολογικά ή ↑	↓
ALT	Φυσιολογικά ή ↑	Φυσιολογικά ή ↑	Φυσιολογικά ή ↑	Φυσιολογικά ή ↑
Κρεατινίνη	↑	Φυσιολογικά	↑	↑
Τροπονίνη	↑	Φυσιολογικά ή ↑	↑	Ανεπαρκή στοιχεία
Pro-BNP	↑↑	Φυσιολογικά ή ↑	↑	Ανεπαρκή στοιχεία
Φεριπτίνη	↑	Φυσιολογικά ή ↑	Φυσιολογικά ή ↑	Φυσιολογικά
CRP	↑↑	↑	↑↑	↑
Διαστολή στεφανιαίας αρτηρίας ή ανευρύσματα	+	+	++	-
Καρδιακή κοιλιακή δυσλειτουργία	+	±	+	Σπάνια

Ανεπάρκεια βαλβίδας	+	+	++	Σπάνια
<p>Συντομογραφίες: +, γενικά παρόν; ++, σχεδόν πάντα παρόν; -, γενικά απουσιάζει; ±, μπορεί να είναι παρόν ή να απουσιάζει; ↑ αυξημένο; π, πάρα πολύ αυξημένο; ↓ μειωμένο</p> <p>ALT, alanine transaminase; pro-BNP, pro-B-type natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; KD, Kawasaki Disease; KDSS, Kawasaki Disease shock syndrome;; MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children; PT/PTT, prothrombin time and partial thromboplastin time; TSS, toxic shock syndrome; WBC, white blood cell count</p>				

Πηγή πίνακα: Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children*. 2020;7(7). doi:10.3390/CHILDREN7070069

Ένα υποσύνολο παιδιών (<5%) με KD θα παρουσιάσει σοκ/υπόταση που μοιάζει με βακτηριακή σήψη. Σε σύγκριση με άλλα παιδιά με KD, οι ασθενείς με «σύνδρομο σοκ της νόσου Kawasaki» (Kawasaki disease shock syndrome, KDSS) έχουν υψηλότερο αριθμό ζωνών, χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων, χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και υψηλότερα επίπεδα CRP.³² Επίσης, είναι πιο πιθανό να έχουν διαστολή της στεφανιαίας αρτηρίας και ανωμαλίες της καρδιακής κοιλιακής λειτουργίας. Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με KD και KDSS είναι παρόμοια, αν και οι ασθενείς με KDSS έχουν υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας θεραπείας με θεραπείες πρώτης γραμμής.³² Αυτό το υποσύνολο ασθενών με KD έχει αρκετές ομοιότητες με το πρόσφατα περιγραφόμενο MIS-C.¹⁹

Παρ' όλο που το MIS-C και η KD έχουν κάποια αλληλοεπικάλυψη στα συμπτώματα, η επιδημιολογία του MIS-C διαφέρει από εκείνη του KD. Η διάμεση ηλικία των επιβεβαιωμένων περιπτώσεων στο MIS-C είναι 7-11 έτη, ενώ το 80-90% των παιδιών με KD έχουν ηλικία κάτω των 5 ετών. Και στις δύο παθήσεις, οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα. Τα ποσοστά του MIS-C ποικίλλουν ανάλογα με τη φυλή, με μελέτες να αναφέρουν ότι το 25-62% των ασθενών είναι μαύροι, το 30-40% είναι Ισπανόφωνοι, το 15-25% είναι λευκοί

και έως το 28% είναι Ασιάτες. Συγκριτικά, η KD επηρεάζει συχνότερα βρέφη και μικρά παιδιά ασιατικής καταγωγής.¹⁰

Το Σύνδρομο Τοξικού Σοκ (Toxic Shock Syndrome, TSS) είναι ένα μοναδικό σύνδρομο που οφείλεται στην ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος από «υπεραντιγόνα», πρωτεΐνες που διεγείρουν μη επιλεκτικά τα T κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μαζική απελευθέρωση κυτοκίνης. Τα βακτηριακά είδη, όπως ο *Staphylococcus aureus* και ο *Streptococcus pyogenes*, είναι γνωστό ότι παράγουν εξωτοξίνες που μπορούν να λειτουργήσουν ως υπεραντιγόνα, αν και οι ιοί μπορούν επίσης να δράσουν ως υπεραντιγόνα. Η κλινική παρουσίαση TSS περιλαμβάνει υπόταση, διάχυτο ερυθροδερμικό εξάνθημα, συμμετοχή της μεμβράνης του βλεννογόνου και πολυοργανική δυσλειτουργία (νεφροί, ήπαρ, αιμοποιητικό, αναπνευστικό, μυοσκελετικό και νευρολογικό).³³ Η συνήθης θεραπεία για το TSS περιλαμβάνει αναζωογόνηση με υγρά, θεραπεία με αντιμικροβιακούς παράγοντες που στρέφονται κατά της διεγερτικής λοίμωξης και περιστασιακά τη χρήση IVIG σε ασθενείς με ανθεκτική υπόταση. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί του IVIG σε ασθενείς με TSS περιλαμβάνουν την εξουδετέρωση των βακτηριακών υπεραντιγόνων και την υπορρύθμιση της υπερδραστήριας ανοσολογικής απόκρισης.³⁴

Το TSS μπορεί να μοιάζει με KDSS, αλλά οι ασθενείς με TSS τείνουν να είναι μεγαλύτεροι από εκείνους με KDSS ($9 \pm 4,6$ έτη έναντι $3 \pm 3,4$ έτη, αντίστοιχα) και είναι πιο πιθανό να έχουν φυσιολογική αιμοσφαιρίνη, χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων και αυξημένο κρεατινίνη σε σύγκριση με ασθενείς με KDSS. Οι ασθενείς με KDSS είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν αλλαγές στη στεφανιαία αρτηρία, βαλβιδίτιδα και διαταραχή της καρδιακής κοιλιακής λειτουργίας στο ηχοκαρδιογράφημα σε σύγκριση με το TSS.³⁵

1.9.Θεραπεία

Οι στόχοι της θεραπείας για το MIS-C είναι η μείωση της συστηματικής φλεγμονής και η αποκατάσταση της λειτουργίας των οργάνων, προκειμένου να μειωθεί η θνησιμότητα και να μειωθεί ο κίνδυνος μακροχρόνιων συνεπειών, όπως η επίμονη καρδιακή δυσλειτουργία.²³

Το πρώτο βήμα στη διαχείριση ασθενών με MIS-C θα πρέπει να είναι η αναζωογόνηση και η αιμοδυναμική σταθεροποίηση σε όσους έχουν ενδείξεις σοκ, το οποίο μπορεί να υπάρχει στο 32-76% των ασθενών με MIS-C.¹⁰ Συνιστάται η χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, με τις καλλιέργειες αίματος να λαμβάνονται πριν από την αντιβιοτική θεραπεία, όταν είναι εφικτό. Δεδομένης της πιθανότητας καρδιογενούς έναντι αγγειοδιασταλτικού σοκ, θα πρέπει να εκτελείται υπερηχογράφημα σημείου φροντίδας πριν από την επιθετική αναζωογόνηση όγκου.¹⁰ Οι ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο με βάση είτε την κλινική εξέταση είτε τον υπερηχογράφημα θα πρέπει να λαμβάνουν αναζωογόνηση υγρών. Πολλά παιδιά που παρουσιάζουν σοκ με MIS-C θα παρουσιάσουν αγγειοδιασταλτικό σοκ, το οποίο μπορεί να είναι ανθεκτικό στην επαρκή αναπλήρωση όγκου.¹⁰ Σ' αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται υποστήριξη με ινότροπα, όπως η επινεφρίνη ή η νορεπινεφρίνη. Ωστόσο, η επινεφρίνη μπορεί να προτιμάται εάν υπάρχει καρδιακή δυσλειτουργία. Περαιτέρω ινοτροπική υποστήριξη μπορεί να παρέχεται με δοβουταμίνη ή милρινόνη. Ακόμη, μπορεί να απαιτείται διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός. Ωστόσο, αυτό σπάνια οφείλεται σε μια πρωταρχικά πνευμονική ένδειξη.¹⁰

Όταν επιτευχθεί η αναζωογόνηση των παιδιών, συνιστάται η διαβούλευση με ειδικούς παιδοκαρδιολόγους, παιδοεπιδεικτολόγους, ρευματολόγους Παίδων, ή/και αιματολόγους. Η κύρια θεραπεία για το MIS-C είναι η ανοσοτροποποίηση σε άτομα με σοκ, καρδιακή προσβολή ή σοβαρές εκδηλώσεις νόσου που απαιτούν εισαγωγή στη ΜΕΘ Παίδων.¹⁰ Συνιστάται η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε δόσεις των 2 g/kg που χορηγούνται κάθε 8-12 ώρες. Επίσης, η πρώιμη έναρξη κορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη 2 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη ενδοφλέβια ή από του στόματος σε 3 διηρημένες δόσεις για 10 ημέρες), ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντα παιδιά και σε αυτά που λαμβάνουν πολλαπλά αγγειοδραστικά φάρμακα μπορεί να είναι ωφέλιμη.¹⁰ Εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στα κορτικοστεροειδή και στο IVIG, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών (10–30 mg/kg/ημέρα). Αν και δεν αποτελεί μέρος της αρχικής αντιμετώπισης, η περαιτέρω ανοσορρύθμιση με αποκλεισμό της IL-1 (π.χ. anakinra, canakinumab) ή/και αποκλεισμό της IL-6

(π.χ. tocilizumab) μπορεί να είναι χρήσιμη σε ανθεκτικές περιπτώσεις. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο οξυγόνωσης με ενδοαορτική αντλία μπαλονιού ή εξωσωματική οξυγόνωση.¹⁰

1.10. Έκβαση - Πρόγνωση

Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση, η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με MIS-C ήταν 4-13 ημέρες (μέση, 7 ημέρες) και απαιτήθηκε εντατική θεραπεία στο 68% των ασθενών. Ακόμη, το 40% των ασθενών χρειάστηκαν υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος με ινóτροπα, το 15% μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και το 2,7% ECMO (extracorporeal membrane oxygenation, εξωσωματική οξυγόνωση).¹¹ Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 1,7% στις ΗΠΑ και 1,4% στην Ευρώπη.¹¹ Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με καρδιακή προσβολή εμφάνισαν σχεδόν πλήρη αποκατάσταση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και ομαλοποίηση των καρδιακών φλεγμονωδών δεικτών.¹¹ Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη πρόγνωση του MIS-C παραμένει άγνωστη. Για παράδειγμα, η μακροχρόνια παρακολούθηση είναι απαραίτητη για ανεύρυσμα στεφανιαίας αρτηρίας εάν υπάρχει. Επιπλέον, απαιτούνται μελέτες παρακολούθησης και μακροχρόνια καρδιακή επιτήρηση για την παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας και των ανωμαλιών της στεφανιαίας αρτηρίας.¹¹

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η διερεύνηση της έκβασης των παιδιών με πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο σχετιζόμενο με την COVID-19 (MIS-C), καθώς και της ανάγκης νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας παιδών (ΠΜΕΘ) ή σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN). Επίσης, εξετάστηκε η κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά – απεικονιστικά ευρήματα και η υποστήριξη των ασθενών με MIS-C.

3. ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed και IATROTEK-online, στις 9 Αυγούστου 2021.

Όσον αφορά την στρατηγική αναζήτησης στη PubMed, χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω συνδυασμός λέξεων-κλειδιών: (((("mis c"[Title/Abstract]) OR ("multisystem inflammatory syndrome"[Title/Abstract])) AND (("covid 19"[Title/Abstract]) OR ("covid19"[Title/Abstract]))) AND (("child"[Title/Abstract]) OR ("children"[Title/Abstract]))) AND ("outcome"[Title/Abstract]), χωρίς να τεθούν χρονικοί περιορισμοί. Η αναζήτηση των λέξεων-κλειδιών έγινε στο τίτλο (title) και στην περίληψη (abstract) των επιστημονικών

άρθρων. Από την άλλη πλευρά, η στρατηγική αναζήτησης στην IATROTEK-online ήταν η εξής: πολυσυστηματικό υπερφλεγμονώδες σύνδρομο, παιδιά, COVID-19, χωρίς να τεθούν χρονικοί περιορισμοί. Αναφορικά με τη μέθοδο επιλογής των άρθρων, αρχικά τα άρθρα που προέκυψαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ελέγχθηκαν για την ύπαρξη διπλότυπων άρθρων.

Τα κριτήρια ένταξης των μελετών στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ήταν τα εξής:

- Οι μελέτες να έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους.
- Οι μελέτες να έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών.
- Οι μελέτες να έχουν δημοσιευτεί στην ελληνική ή αγγλική γλώσσα.
- Οι μελέτες να περιέχουν τουλάχιστον 5 περιπτώσεις παιδιών με MIS-C.

Από την άλλη, τα κριτήρια αποκλεισμού βιβλιογραφίας ήταν τα παρακάτω:

- Οι μελέτες να είναι μελέτες περίπτωσης, άρθρα σύνταξης και γράμματα προς τον εκδότη.
- Οι μελέτες να έχουν δημοσιευτεί σε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής και της ελληνικής.
- Οι μελέτες να έχουν πραγματοποιηθεί πάνω σε ζώα.
- Το περιεχόμενο του άρθρου να μην αφορά την έκβαση των παιδιών με MIS-C μετά από COVID-19, καθώς και της ανάγκης νοσηλείας σε ΠΜΕΘ ή σε ΜΕΝΝ.

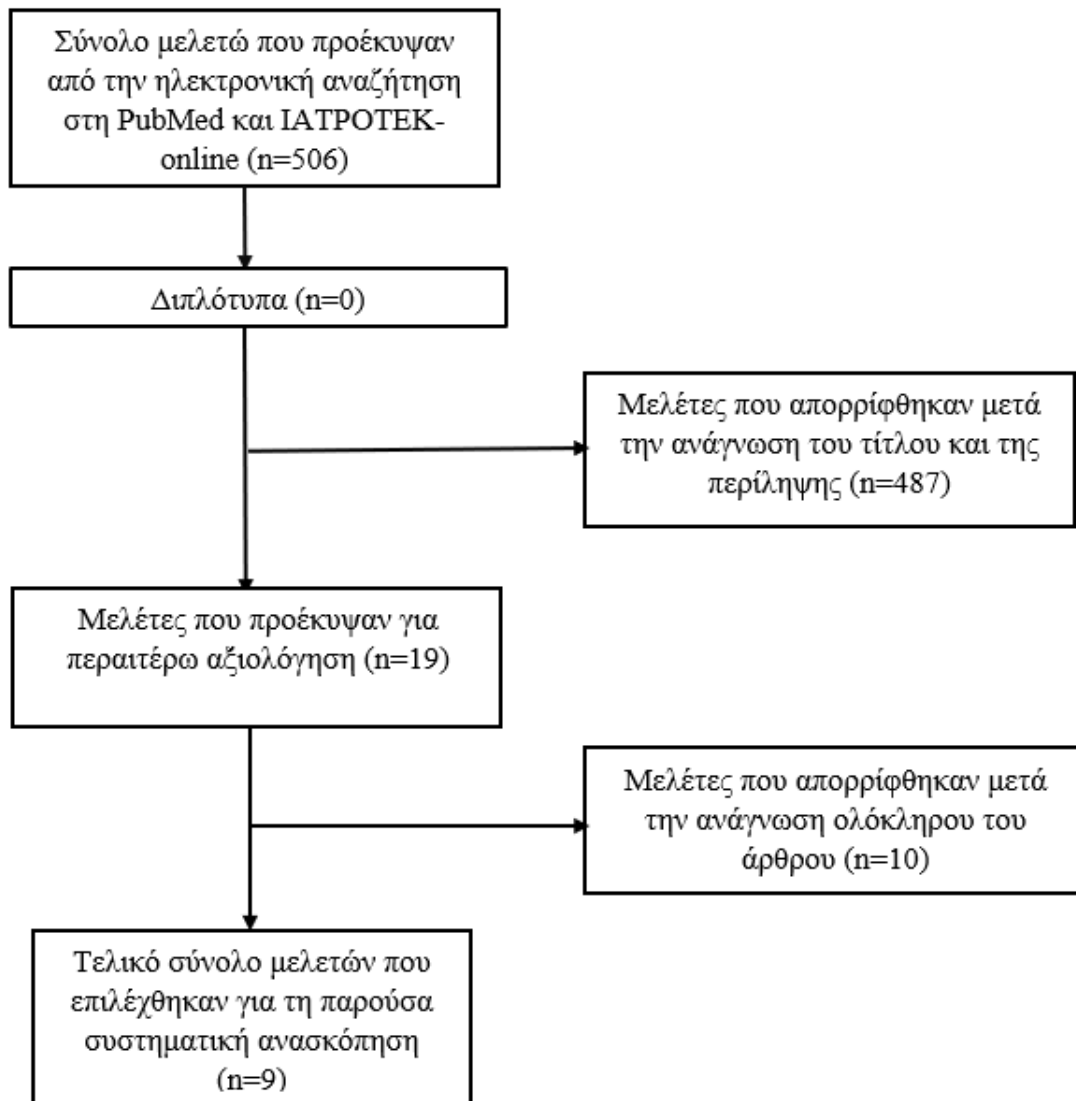
Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος των άρθρων ως προς τον τίτλο τους και σε όσα ο τίτλος δεν ήταν συμβατός με τον σκοπό της συστηματικής ανασκόπησης απορρίφθηκαν. Έπειτα, έγινε ανάγνωση των περιλήψεων των υπόλοιπων μελετών και απορρίφθηκαν, όσες δεν πληρούσαν τις προϋποθέσεις για να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση. Σε όσες μελέτες απέμειναν, αναζητήθηκαν τα πλήρη κείμενα, και από αυτές απορρίφθηκαν

όσες δεν θα παρείχαν τις απαραίτητες πληροφορίες, σχετικά με το θέμα και τον σκοπό της ανασκόπησης.

Μετά τη επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, έγινε εξαγωγή των παρακάτω δεδομένων από την κάθε μελέτη: τα ονόματα των συγγραφέων, η χώρα προέλευσης της μελέτης, το έτος δημοσίευσης της μελέτης, το είδος της μελέτης, το αντικείμενο (σκοπός) της μελέτης, το μελετώμενο δείγμα, η έκβαση των ασθενών (θάνατος: ναι ή όχι), η ανάγκη νοσηλείας σε ΠΜΕΘ ή ΜΕΝΝ και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ή/και στη ΠΜΕΘ/ΜΕΝΝ, τα κύρια συμπτώματα – σημεία των ασθενών, τα εργαστηριακά – απεικονιστικά ευρήματα και η υποστήριξη των ασθενών.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το διάγραμμα ροής (Εικ. 3) απεικονίζει τα βήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης. Από την ηλεκτρονική αναζήτηση εντοπίστηκαν 506 μελέτες. Από αυτές, 487 απορρίφθηκαν μετά την ανάγνωση του τίτλου και της περίληψης. Τελικά, μετά από την ανάγνωση ολόκληρου του άρθρου 19 μελετών και την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού που είχαν τεθεί αρχικά, συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση 9 μελέτες.



Εικόνα 3: Διάγραμμα ροής συστηματικής ανασκόπησης

Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών και η έκβαση των παιδιών με MIS-C, ενώ στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα δεδομένα των μελετών σχετικά με την κλινικών εικόνα παιδιών με MIS-C, τα εργαστηριακά δεδομένα, τα ευρήματα κατά την ηχοκαρδιογραφία, την αναπνευστική υποστήριξη και την ανάγκη χορήγησης ινóτροπων.

Όσον αφορά τον ερευνητικό σχεδιασμό, η πλειοψηφία των μελετών ήταν αναδρομικές μελέτες παρατήρησης,³⁶⁻⁴² ενώ δύο ήταν προοπτικές μελέτες παρατήρησης.^{43,44} Ως προς τη χώρα διεξαγωγής της εκάστοτε μελέτης, η

πλειοψηφία των μελετών πραγματοποιήθηκε στην Ινδία,^{40,41,43,44} δύο στις ΗΠΑ,^{36,42} και από μία σε Τουρκία,³⁹ Κατάρ³⁸ και Ομάν.³⁷

Η έκβαση των παιδιών με MIS-C, η ανάγκης νοσηλείας σε ΠΜΕΘ ή σε ΜΕΝΝ και ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο ή/και στη ΠΜΕΘ/ΜΕΝΝ περιγράφονται στο πίνακα 1. Από τα αποτελέσματα των μελετών προκύπτει ότι από το σύνολο των 242 ασθενών με MIS-C, μόλις 9 πέθαναν (3,7%), ενώ το 67,8% (164/242) των παιδιών νοσηλεύτηκε σε ΠΜΕΘ.

Αναλυτικότερα, οι Kaushik et al, το 2020, αξιολόγησαν τα κλινικά χαρακτηριστικά και την έκβαση του MIS-C σε 33 παιδιά που νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ στη Νέα Υόρκη από 23 Απριλίου έως 23 Μαΐου 2020. Η διάμεση ηλικία των παιδιών ήταν 10 έτη και το 61% ήταν άνδρες. Επίσης, το 45% ήταν Ισπανόφωνοι/Λατίνοι και το 39% ανήκαν στην Μαύρη Φυλή. Συννοσηρότητες ήταν παρόντες στο 45%. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν ο πυρετός (93%) και ο έμετος (69%). Στο 63% των ασθενών παρατηρήθηκε μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας, με διάμεσο κλάσμα εξώθησης 46,6% (IQR, 39,5-52,8). Σ' όλους τους ασθενείς τα επίπεδα της CRP, της προκαλσιτονίνης, των d-dimers και BNP (νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β) ήταν αυξημένα. Οι πιο συχνές θεραπείες των ασθενών ήταν: ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (54%), κορτικοστεροειδή (51%), τοσιλιζουμάμπη (36%), ινότροπα (51%) και μηχανικός αερισμός (15%). Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας στη ΠΜΕΘ και στο νοσοκομείο ήταν 4,7 ημέρες (IQR, 4-8 ημέρες) και 7,8 ημέρες (IQR, 6,0-10,1 ημέρες), αντίστοιχα. Τέλος, ένας ασθενής (3%) απεβίωσε.³⁶

Οι Jain et al, το 2020, περιέγραψαν την κλινική εικόνα, τη θεραπεία και την έκβαση παιδιών με MIS-C στην Ινδία. Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε σε τέσσερα τριτοβάθμια νοσοκομεία στη Βομβάη και το δείγμα αποτέλεσαν 23 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για MIS-C (σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ) από την 1η Μαΐου 2020 έως τις 15 Ιουλίου 2020. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 7,2 έτη. Το 39,1% είχαν θετική RT-PCR, ενώ το 30,4% είχαν αντισώματα για τη νόσο COVID-19 και το 34,8% είχε στενή επαφή με θετικό κρούσμα COVID-19. Το 65% των ασθενών παρουσίασε shock. Τα παιδιά με shock είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μυοκαρδίτιδας

και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς shock. Συνολικά, το 26% των ασθενών παρουσίασε διαστολή της στεφανιαίας αρτηρίας. Τέλος, το 96% των παιδιών έλαβαν θεραπεία με στεροειδή και το 65% ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg). Κανένα παιδί δεν απεβίωσε.⁴⁴

Οι Maskari et al., το 2020, πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης για να περιγράψουν την επιδημιολογία, την κλινική εικόνα και την έκβαση των νοσηλευόμενων παιδιών με MIS-C στη μέση ανατολή. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 6 παιδιά, ηλικίας 1 έως 11 ετών, που πληρούσαν τα κριτήρια του MIS-C και εισήχθησαν στο Royal Hospital και στο Sohar Hospital, στο Ομάν, μεταξύ του Ιουνίου και Ιουλίου 2020. Από τους 6 ασθενείς, οι 4 (66,7%) ήταν αγόρια. Τα πιο συχνά συμπτώματα των ασθενών ήταν πυρετός (100%), κοιλιακός πόνος (83,3%), εξάνθημα (66,7%), λεμφαδενοπάθεια (50%), οίδημα άκρων (66,7%), διαταραχή επιπέδου συνείδησης (50%) και shock (50%). Όσον αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα, η πλειονότητα των ασθενών είχαν αυξημένα επίπεδα CRP (100%), φερριτίνης (100%), τροπονίνης (100%) και d-dimer (83,3%). Τέσσερις (66,7%) από αυτούς τους ασθενείς χρειάστηκαν εισαγωγή στην ΠΜΕΘ για ινóτροπη υποστήριξη, ενώ δύο εισήχθησαν σε παιδιατρική κλινική με υποψία σκληροκοειδίτιδας. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν πλήρη ανάρρωση με υποστηρικτική διαχείριση, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και στεροειδή, ενώ σ' ένα ασθενή χορηγήθηκε αναστολέας ιντερλευκίνης-6 (τοσιλιζουμάμπη).³⁷

Οι Abdel-Hag et al, το 2021, πραγματοποίησαν μία αναδρομική μελέτη με σκοπό να αξιολογήσουν την κλινική εικόνα, τη διαχείριση και την έκβαση παιδιών με MIS-C σχετιζόμενο με τον SARS-CoV-2. Το δείγμα αποτέλεσαν 33 παιδιά με διάγνωση MIS-C που νοσηλεύτηκαν σ' ένα Νοσοκομείο Παίδων του Μίσιγκαν μεταξύ Απριλίου και Ιουνίου 2020. Από τα 33 παιδιά, τα 22 χρειάστηκαν νοσηλεία σε ΠΜΕΘ (ομάδα 1) και τα 11 δε χρειάστηκαν εντατική νοσηλεία (ομάδα 2). Τα παιδιά της ομάδας 1 είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία από τα παιδιά της ομάδας 2 (διάμεση ηλικία: 7,0 έτη έναντι 2,0 έτη, $p < 0,01$), ενώ το ποσοστό των ανδρών μεταξύ των δύο ομάδων δε διέφερε στατιστικά σημαντικά (36,4% έναντι 63,6%, $p = 0,13$). Επίσης, το ποσοστό των παιδιών με ιστορικό άθματος ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα 1 (31,8% έναντι 0,0%, $p = 0,04$). Τα κυριότερα

συμπτώματα των παιδιών στο σύνολο του δείγματος ήταν πυρετός (100%), εξάνθημα (57,6%), διάρροια (51,5%), κοιλιακό άλγος (51,5%), έμετος (45,5%) και λεμφαδενοπάθεια (39,4%). Το ποσοστό των παιδιών που ανέφεραν κοιλιακό άλγος στην ομάδα 1 ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο από την ομάδα 2 (77,3% έναντι 18,2%, $p=0,01$). Το 77,3% των παιδιών στην ομάδα 1 παρουσίασαν υπόταση ή είχαν καρδιογενές σοκ κατά την εισαγωγή τους στην ΠΜΕΘ και χρειάστηκε να λάβουν ενδοφλέβια υποστήριξη με ινóτροπα φάρμακα για 1 έως 6 ημέρες (διάμεση διάρκεια 3 ημέρες). Επίσης, 6 (27%) παιδιά της ομάδας 1 χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για 4 έως 8 ημέρες (διάμεση διάρκεια: 6 ημέρες). Δεκατρείς (39,4%) ασθενείς της ομάδας 1 είχαν κλινικές εκδηλώσεις που ομοιάζαν με τη νόσο Kawasaki. Σ' όλους τους ασθενείς της ομάδας 1 χορηγήθηκε ανοσοσφαιρίνη ενδοφλέβια, ενώ στην ομάδα 2 χορηγήθηκε σε 7 (63,7%) ασθενείς. Ακόμη, σε 13 (59,1%) ασθενείς της ομάδας 1 χρειάστηκε θεραπεία δεύτερης γραμμής με infliximab για επίμονη φλεγμονή ή δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Όσον αφορά την έκβαση, όλοι οι ασθενείς ανάρρωσαν και στις δύο ομάδες. Για τους ασθενείς της ομάδας 1, η διάμεση διάρκεια νοσηλείας στη ΠΜΕΘ ήταν 4,5 ημέρες (IQR 2–7 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο ήταν 7,5 ημέρες (IQR 5–9,25 ημέρες). Για την ομάδα 2, η διάμεση διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο ήταν 4 ημέρες (IQR 2–7 ημέρες).⁴²

Οι Angurana et al, το 2021, περιέγραψαν τις ανάγκες εντατικής θεραπείας και την έκβαση παιδιών με MIS-C. Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη, όπου το δείγμα αποτέλεσαν 40 παιδιά που νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ και σε COVID-19 νοσοκομείο στη Βόρεια Ινδία από 1^η Σεπτεμβρίου 2020 έως 31 Ιανουαρίου 2021. Η διάμεση ηλικία (25^η – 75^η Εκατοστιαία Θέση, ΕΚ) των παιδιών ήταν 7 (5-10) ετών. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν πυρετός (97,5%), εξάνθημα (80%), κοιλιακά (72,5%) και αναπνευστικά (50%) συμπτώματα. Το 80% των παιδιών εμφάνιση shock. Το 85% των παιδιών χρειάστηκαν νοσηλεία σε ΜΕΘΠ, όπου έλαβαν αναπνευστική υποστήριξη με χορήγηση οξυγόνου από τη μύτη (40%), μη επεμβατικό αερισμό (22,5%), επεμβατικό αερισμό (22,5%) και υψίσυχνο αερισμό (2,5%). Ακόμη, στο 72,5% των παιδιών χορηγήθηκαν αγγειοδραστικά φάρμακα, με διάμεση διάρκεια 81 (48 – 120) ώρες. Τα πιο συχνά ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα περιελάμβαναν

δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (κλάσμα εξώθησης <55%) (72,5%) και διάταση ή ανεύρυσμα στεφανιαίας αρτηρίας (22,5%). Η ανοσοτροποποιητική θεραπεία περιελάμβανε IVIG (2 gm/kg) (100%) και στεροειδή (μεθυλπρεδνιζολόνη 10-30mg/kg/ημέρα για 3-5 ημέρες) (85%). Όσον αφορά την έκβαση των παιδιών, 2 παιδιά πέθαναν (5%) και η διάμεση διάρκεια στη ΜΕΘΠ ήταν 5 (2-8) και στο νοσοκομείο 7 (4-9) ημέρες.⁴¹

Οι Asseri et al., το 2021, πραγματοποίησαν μία προοπτική μελέτη με σκοπό να αξιολογήσουν την κλινική εικόνα και την έκβαση παιδιών με MIS-C που νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ στην Ινδία. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 5 ασθενείς με κλινικές και εργαστηριακές ενδείξεις MIS-C που σχετίζεται με λοίμωξη SARS-CoV-2. Όλοι οι ασθενείς είχαν παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, δηλαδή υψηλό πυρετό για πάνω από 3 ημέρες, αναπνευστικά συμπτώματα, συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (CRP, ρυθμός καθίζησης ερυθρών και φερριτίνη). Τρεις ασθενείς είχαν ιστορικό θετικής λοίμωξη από τη νόσο του COVID-19 και οι άλλοι 2 ασθενείς είχαν στενή επαφή με άτομα θετικά στον COVID-19. Σ' όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ανοσοσφαιρίνη, στεροειδές και υδροξυχλωροκίνη. Επίσης, ένα ασθενής χρειάστηκε μηχανική υποστήριξη αναπνοής και 4 ασθενείς έλαβαν αγγειοδραστικά φάρμακα. Η διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο κυμαίνονταν από 3 έως 21 ημέρες. Όσον αφορά την έκβαση, ένας ασθενής πέθανε λόγω σοβαρής πολυοργανικής ανεπάρκειας και shock.⁴³

Οι Chandran et al, το 2021, συνέκριναν την κλινική εικόνα, τη θεραπεία και τα αποτελέσματα μεταξύ των θετικών σε PCR και αρνητικών σε PCR αντισωμάτων βαρέως πασχόντων παιδιών με MIS-C. Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη, όπου το δείγμα αποτελέσαν 17 νοσηλευόμενοι ασθενείς σε COVID-19 - ΠΜΕΘ από την 1η Ιουλίου έως τις 31 Οκτωβρίου 2020. Δεκαέξι (94,1%) από τα 17 παιδιά παρουσίασαν υποτασικό σοκ και αναπνευστική δυσχέρεια. Από τα 17 παιδιά, τα 10 είχαν θετικό PCR για SARS-CoV-2 (ομάδα 1) και τα 7 δεν είχαν αρνητικό PCR (ομάδα 2). Η ηλικία των παιδιών στην ομάδα 1 ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την ηλικία των παιδιών στην ομάδα 2 [5 (±3,7) έναντι 11 (±4,4) έτη, p=0,007]. Επίσης, τα παιδιά στην 1η ομάδα είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα D-Dimer [3082 (2591) ng/mL έναντι 16651 (14859) ng/mL, p=0,02] σε σχέση με

τα παιδιά στην 2^η ομάδα. Σ' όλα τα παιδιά χορηγήθηκαν στεροειδή, ενώ 7 (41,2%) παιδιά έλαβαν θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη. Τέλος, 14 παιδιά επέζησαν και 3 απεβίωσαν.⁴⁰

Οι Haslak et al, το 2021, πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη με σκοπό να αξιολογήσουν την κλινική εικόνα και την έκβαση ασθενών με MIS-C. Το δείγμα της αποτέλεσαν 76 ασθενείς (<18 ετών) με MIS-C που νοσηλεύτηκαν σε 3 νοσοκομεία μεταξύ Ιουλίου 2020 και Μαρτίου 2021 στην Τουρκία. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 8,17 ($\pm 4,42$) έτη, ενώ το 68,4% ήταν άνδρες. Είκοσι επτά (35,5%) ασθενείς χρειάστηκε να νοσηλευτούν σε ΜΕΘ, ενώ ένας (1,4%) ασθενής απεβίωσε. Η κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάλογα με την ηλικία των συμμετεχόντων, με εξαίρεση τη συχνότητα της μυοκαρδίτιδας ($p=0,041$) και τη χορήγηση ινóτροπων ($p=0,035$) που ήταν πιο συχνά σε παιδιά ηλικίας 13 – 18 ετών. Η διάμεση διάρκεια νοσηλείας των ασθενών στο νοσοκομείο ήταν 8 ημέρες (2–22). Οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα προκαλσιτονίνης κατά την εισαγωγή ($r = 0,254$, $p = 0,027$), μυοκαρδίτιδα ($p = 0,019$), μειωμένη συστολική λειτουργία ($p = 0,011$) και εκείνοι που χρειάστηκαν ινóτροπα ($p=0,022$) είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας. Επίσης, τα παιδιά που εισήχθησαν στη ΠΜΕΘ είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία [10,44 ($\pm 4,87$) έναντι 6,92 ($\pm 3,63$) έτη, $p=0,001$], εμφάνιζαν πιο συχνά νευρολογικά συμπτώματα (33,3% έναντι 10,2%, $p=0,027$), συμπτώματα από τους νεφρούς (25,9% έναντι 2,0%, $p=0,002$) και συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα (81,5% έναντι 24,5%, $p<0,001$) σε σχέση με τα παιδιά που δεν εισήχθησαν σε ΠΜΕΘ. Ακόμη τα παιδιά που εισήχθησαν σε ΠΜΕΘ είχαν χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης [3,14 ($\pm 0,5$) έναντι 3,59 ($\pm 0,56$) mg/dL, $p=0,001$], εμφάνιζαν πιο συχνά μυοκαρδίτιδα (22,2% έναντι 2%, $p=0,007$) και μειωμένη συστολική λειτουργία (33,3% έναντι 10,2%, $p=0,027$), και χρειάζονταν πιο συχνά υποστήριξη με ινóτροπα (66,7% έναντι 8,2%, $p<0,001$) σε σχέση με τα παιδιά που δεν εισήχθησαν σε ΠΜΕΘ. Η μεγαλύτερη ηλικία (OR=1,277; 95% CI: 1,089-1,498; $p<0,01$) και τα χαμηλότερα επίπεδα λευκωματίνης (OR=0,105; 95% CI: 0,029-0,378; $p<0,01$) βρέθηκαν να είναι σημαντικοί παράγοντες κίνδυνου εισαγωγής στη ΠΜΕΘ.³⁹

Οι Hasan et al., το 2021, αξιολόγησαν την κλινική εικόνα και την έκβαση 7 ασθενών που διαγνώστηκαν με MIS-C από το Ιούνιο έως τον Οκτώβριο του 2020 στο Κατάρ. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 5,6 έτη, και το 71,4% ήταν άνδρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό μόλυνσης από τον COVID-19. Τα πιο συχνά συμπτώματα των ασθενών ήταν πυρετός (100%), εξάνθημα (85,7%), έμετος (100%), κοιλιακό άλγος (7,14%) και ταχυκαρδία (71,4%). Η μέση διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο ήταν 12,9 ημέρες, ενώ κανείς ασθενής δεν απεβίωσε. Ακόμη, στην πλειονότητα των ασθενών παρατηρήθηκε λεμφοπενία (71,4%) και θρομβοπενία (71,4%), αύξηση των επιπέδων των D-dimer (100%) και των δεικτών φλεγμονής όπως η CRP (100%), η φερριτίνη (100%) και η προκαλσιτονίνη (100%). Το 71,4% των ασθενών χρειάστηκε υποστήριξη με ινóτροπα, ενώ μόνο ένας (14,2%) χρειάστηκε αναπνευστική υποστήριξη. Το 57,1% εμφάνισαν shock. Ακόμη, στο 42,9% των ασθενών παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα στο ηχοκαρδιογράφημα, με τα πιο συχνά ευρήματα να αποτελούν η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (42,9%), Τέλος, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και το 86% των ασθενών έλαβαν κορτικοστεροειδή, ενώ δύο ασθενείς χρειάστηκαν θεραπεία με αναστολείς IL-1.³⁸

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση

Συγγραφείς (έτος, χώρα)	Είδος μελέτης	Αντικείμενο μελέτης	Δείγμα	Μελετώμενες εκβάσεις		
				Έκβαση (Θάνατος ή όχι)	Ανάγκη νοσηλείας σε ΠΜΕΘ ή ΜΕΝΝ	Διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο ή/και στη ΠΜΕΘ/ ΜΕΝΝ
Abdel-Haq et al. (2021, ΗΠΑ)	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης.	Η αξιολόγηση του κλινικού φάσματος, της διαχείρισης και της έκβασης των παιδιών με MIS-C.	N=33 Διάμεση ηλικία: 6 έτη Ποσοστό ανδρών: 45,5%	Κανένα παιδί δεν πέθανε.	22 νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ (66,7%)	ΠΜΕΘ: 4,5 ημέρες
Angurana et al. (2021, Ινδία)	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης.	Η περιγραφή των αναγκών για εντατική νοσηλεία και της έκβασης των παιδιών με MIS-C	N=40 Διάμεση ηλικία: 7 έτη Ποσοστό ανδρών: 65%	2 παιδιά πέθαναν (5%)	34 παιδιά νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ (85%)	ΠΜΕΘ: 5 ημέρες Νοσοκομείο : 7 ημέρες
Asseri et al. (2021, Ινδία)	Προοπτική μελέτη παρατήρησης.	Η περιγραφή της κλινικής εικόνας, των εργαστηριακών ευρημάτων και της έκβασης 5 παιδιών με MIS-C που νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ.	N=5 Ηλικία: 2 έως 12 ετών Ποσοστό ανδρών: 40%	1 παιδί πέθανε (20%).	Όλα παιδιά νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ (100%).	Νοσοκομείο : 3 έως 21 ημέρες.
Chandran et al. (2021, Ινδία)	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης.	Η σύγκριση της κλινικής εικόνας, της θεραπείας και της έκβασης των PCR-θετικών και PCR-αρνητικών έναντι του SARS-CoV-2 βαρέως πασχόντων παιδιών με MIS-C.	N=17 *	3 παιδιά πέθαναν (15,8%)	Όλα τα παιδιά νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ.	ΠΜΕΘ: 7,3 ημέρες.

Haslak et al. (2021, Τουρκία)	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης.	Η περιγραφή της κλινικής εικόνας και της έκβασης των παιδιών με MIS-C και η αξιολόγηση των παραγόντων που οδήγησαν στην εισαγωγή τους στη ΠΜΕΘ.	N=76 Μέση ηλικία: 8,17 (±4,42) έτη Ποσοστό ανδρών: 68,4%	1 παιδί πέθανε (1,3%).	27 (35,5%) νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ	Νοσοκομείο : 8 ημέρες
Συγγραφείς (έτος, χώρα)	Είδος μελέτης	Αντικείμενο μελέτης	Δείγμα	Μελετώμενες εκβάσεις		
				Έκβαση (Θάνατος ή όχι)	Ανάγκη νοσηλείας σε ΠΜΕΘ ή MENN	Διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο ή/και στη ΠΜΕΘ/ MENN
Hasan et al. (2021, Κατάρ)	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης.	Η κλινική εικόνα και έκβαση των παιδιών θετικών στην COVID-19, τα οποία νοσηλεύτηκαν σε ένα νοσοκομείο του Κατάρ και πληρούσαν τα κριτήρια του Π.Ο.Υ. για MSI-C.	N=7 Μέση ηλικία: 5,6 έτη Ποσοστό ανδρών: 71,4%	Κανένα παιδί δεν πέθανε.	5 παιδιά νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ (71,4%)	Νοσοκομείο : 13 ημέρες.
Kaushik et al. (2020, ΗΠΑ)	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης.	Η αξιολόγηση των κλινικών χαρακτηριστικών και της έκβασης των παιδιών με MIS-C.	33 παιδιά Διάμεση ηλικία: 10 έτη Ποσοστό ανδρών: 61%	1 παιδί πέθανε (3%).	Όλα παιδιά νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ.	ΠΜΕΘ: 4,7 ημέρες Νοσοκομείο : 7,8 ημέρες
Jain et al. (2020, Ινδία)	Προοπτική μελέτη παρατήρησης.	Η περιγραφή της κλινικής εικόνας, της θεραπείας και της έκβασης των παιδιών με MIS-C.	23 παιδιά Διάμεση ηλικία: 7,2 έτη Ποσοστό ανδρών: 47,8%	1 παιδί πέθανε (4,3%)	15 παιδιά νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ (65,2%)	Δεν παρέχονται στοιχεία.

Maskari et al. (2020, Ομάν)	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης.	Η περιγραφή της επιδημιολογίας, της κλινικής εικόνας και της έκβασης των παιδιών που νοσηλεύτηκαν με MIS-C	N=6 Ηλικία: 1 – 11 ετών Ποσοστό ανδρών: 66,7%	Κανένα παιδί δεν πέθανε	4 νοσηλεύτηκαν σε ΠΜΕΘ (66,7%)	Δεν παρέχονται δεδομένα
-----------------------------	--------------------------------	--	---	-------------------------	--------------------------------	-------------------------

ΠΜΕΘ: Παιδιατρική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΜΕΝΝ: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, MIS-C: πολυσυστηματικό υπερφλεγμονώδες σύνδρομο σχετιζόμενο με την COVID-19, Π.Ο.Υ.: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

* Δεν αναφέρεται η μέση ηλικία και το φύλο στο συνολικό δείγμα

Πίνακας 5: Κλινική εικόνα, εργαστηριακά-απεικονιστικά ευρήματα και υποστήριξη ασθενών με MIS-C σύμφωνα με τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση

Συγγραφείς (έτος, χώρα)	Κλινική εκδήλωση	Εργαστηριακά δεδομένα	Ευρήματα ECHO	Αναπνευστική υποστήριξη	Ινóτροπα
Abdel-Haq et al. (2021, ΗΠΑ)	<ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός (100%) • Εξάνθημα (57,6%) • Γαστρεντερικά συμπτώματα : (51,5%) • Λεμφαδενοπάθεια (39,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Τα παιδιά στη ΜΕΘΠ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP, κρεατινίνης, CK, d-dimer και τροπονίνης και χαμηλότερα επίπεδα Na, αλβουμίνης και ALP σε σχέση με τα παιδιά που δε νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘΠ. 	Διαστολή στεφανιαίου (18,2%)	Επεμβατικός ΜΑ: 27% (6 ημέρες)	77,3% (3 ημέρες)
Angurana et al. (2021, Ινδία)	<ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός (97,5%) • Εξάνθημα (80%) • Γαστρεντερικά συμπτώματα (72,5%) • Shock (80%) • Αναπνευστικά συμπτώματα (50%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλά επίπεδα WBC (65%), PLT (50%), Na (60%) και αλβουμίνης (67,5%). • Αυξημένα επίπεδα CRP (95%), προκαλσιτονίνης (80%), D-dimer (92,5%), CK-MB (72,5%), τροπονίνης (65%), και LDH (67,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF< 55%: 72,5% • Διάταση ή ανεύρυσμα στεφανιαίας αρτηρίας: 22,5% 	<ul style="list-style-type: none"> • MEMA: 22,5% (2 ημέρες) • Επεμβατικός ΜΑ: 22,5%; (2 ημέρες) • HFNC: 2,5% (4 ημέρες) 	90,6% (81 ώρες)

Asseri et al. (2021, Ινδία)	<ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός (100%) • Διάρροια (80%) • Κοιλιακός άλγος (100%) • Εξάνθημα (60%) • Υπόταση (60%) • Αναπνευστική ή δυσχέρεια (60%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένα επίπεδα CRP, ΤΚΕ, φεριπτίνης, d-dimer 	• -	<ul style="list-style-type: none"> • Ρινική μάσκα υψηλής ροής (80%) • Επεμβατικός μηχανικός αερισμός (20%) 	80%
Συγγραφείς (έτος, χώρα)	Κλινική εκδήλωση	Εργαστηριακά δεδομένα	Ευρήματα ECHO	Αναπνευστική υποστήριξη	Ινóτροπα
Chandran et al. (2021, Ινδία)	<ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός (100%) • Γαστρεντερικά συμπτώματα (64,7%) • Εξάνθημα (58,8%) • Συμπτώματα από το αναπνευστικό (52,9%) • Υπόταση (94,1%) 	Τα παιδιά με θετικό PCR SARS-CoV-2 είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα D-Dimer ($p=0,02$) σε σχέση με τα παιδιά με αρνητικό PCR SARS-CoV-2.	Περικαρδιακή συλλογή (11,7%)	<ul style="list-style-type: none"> • Ρινική μάσκα υψηλής ροής (52,9%) • MEMA: 11,7% • Επεμβατικός MA: 29,4% • ECMO: 11,8% (7 ημέρες) 	82,3%

Haslak et al. (2021, Τουρκία)	<ul style="list-style-type: none"> Καρδιαγγειακά συμπτώματα (93,4%) Γαστρεντερικό συμπτώματα (85,5%) Εξάνθημα (52,6%) Συμπτώματα από το αναπνευστικό (44,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> Αυξημένα επίπεδα CRP (97,4%), ΤΚΕ (74,5%), ινωδογόνου (78,7%), προκαλσιτονίνης (100%), D-dimer (96,1%) και της φερριτίνης (94,1%) Ουδετεροφιλία (59,2%) Λεμφοκυτταροπενία (71,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> Ανεπάρκεια βαλβίδας (50,0%) Μειωμένη συστολική λειτουργία (19,4%) Περικαρδιακή συλλογή (18,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ΜΕΜΑ: 11,8% Επεμβατικός ΜΑ: 3,9% 	30,6%
Hasan et al. (2021, Κατάρ)	<ul style="list-style-type: none"> Πυρετός (100%) Εξάνθημα (85,7%) Έμετος (100%) Κοιλιακό άλγος (7,14%) Ταχυκαρδία (71,4%). 	<ul style="list-style-type: none"> Λεμφοπενία (71,4%) και Θρομβοπενία (71,4%) Αύξηση των επιπέδων των D-dimer (100%) και των δεικτών φλεγμονής CRP (100%), φερριτίνη (100%) και προκαλσιτονίνη (100%). 	<ul style="list-style-type: none"> Ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας (42,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> Επεμβατικός ΜΑ: 14,2% 	71,4%
Συγγραφείς (έτος, χώρα)	Κλινική εκδήλωση	Εργαστηριακά δεδομένα	Ευρήματα ECHO	Αναπνευστική υποστήριξη	Ινóτροπα
Kaushik et al. (2020, ΗΠΑ)	<ul style="list-style-type: none"> Πυρετός (93%) και Έμετος (69%) 	Αυξημένα επίπεδα CRP, της προκαλσιτονίνης, των d-dimers και BNP	<ul style="list-style-type: none"> Κλάσμα εξώθησης <50% (63%) 	<ul style="list-style-type: none"> ΜΕΜΑ: 36% Επεμβατικός ΜΑ: 15% 	51%

Jain et al. (2020, Ινδία)	<ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός (100%) • Κοιλιακός άλγος (52,1%) • Έμετος/ διάρροια (69,5%) • Δύσπνοια (47,8%) • Εξάνθημα (65,2%) 	Τα παιδιά με shock είχαν χαμηλότερα επίπεδα λεμφοκυττάρρων, και υψηλότερα επίπεδα SGPT, φερριτίνης και NT-Pro BNP, τροπονίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (34,8%) • Διαστολή στεφανιαίων (26%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Επεμβατικός MA: 39,1% 	-
Maskari et al. (2020, Ομάν)	<ul style="list-style-type: none"> • Πυρετός (100%), • Κοιλιακός άλγος (83,3%) • Εξάνθημα (66,7%) • Λεμφαδενοπάθεια (50%) • Shock (50%). 	<ul style="list-style-type: none"> • Αυξημένα επίπεδα CRP (100%) • Φερριτίνης (100%) • Τροπονίνης (100%) • D-dimer (83,3%). 	-	MEMA: 16,7%	66,7%

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα παιδιά με ιστορικό νόσησης COVID-19 ή στενής επαφής με άτομο με επιβεβαιωμένη SARS-CoV-2 λοίμωξη μπορεί να εμφανίσουν MIS-C. Το MIS-C είναι ένα φλεγμονώδες σύνδρομο και μια επικίνδυνη παιδιατρική επιπλοκή του COVID-19, που μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε σύστημα οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, των πνευμόνων, του εγκεφάλου, των νεφρών, του γαστρεντερικού συστήματος, και του δέρματος και σχετίζεται με νοσηρότητα και θνητότητα. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η αξιολόγηση της έκβασης νοσηλευόμενων παιδιών με MIS-C. Στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν συνολικά 9 μελέτες.

Ένα εύρημα της ανασκόπησης ήταν ότι τα παιδιά με MIS-C είχαν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που κυμαίνονταν από ήπια, αυτοπεριοριζόμενη νόσο έως σοβαρή συστηματική φλεγμονή.³⁶⁻⁴⁴ Τα πιο συχνά συμπτώματα των παιδιών με MIS-C, σύμφωνα με τις μελέτες, ήταν ο πυρετός, το εξάνθημα, τα γαστρεντερικά συμπτώματα (κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια), η λεμφαδενοπάθεια, η υπόταση και shock.³⁶⁻⁴⁴ Η συχνότητα και η σοβαρότητα του MIS-C τείνει να είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη νόσο COVID19, που η συχνότητα και η βαρύτητα στα παιδιά ήταν μικρή. Επίσης, στα παιδιά με MIS-C, η εμπλοκή του αναπνευστικού συστήματος είναι λιγότερο συχνή σε σχέση με τα παιδιά με νόσο COVID-19.⁴¹

Στα παιδιά με MIS-C τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα έχουν μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τον πόνο στο στήθος ή των πρωτογενών αναπνευστικών συμπτωμάτων.³⁶⁻⁴⁴ Ο κοιλιακός πόνος ήταν σοβαρός χαρακτήρας και έμοιαζε με σκωληκοειδίτιδα. Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι ένας από τους ασθενείς υποβλήθηκε σε σκωληκοειδεκτομή, η οποία στη συνέχεια έδειξε φυσιολογική σκωληκοειδίτιδα.³⁸ Σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε ότι τα παιδιά με MIS-C που εισάγονται σε ΠΜΕΘ έχουν συχνότερα κοιλιακό πόνο σε σχέση με εκείνα που δεν εισήχθησαν στη ΠΜΕΘ.⁴² Στα παιδιά με MIS-C κατά την απεικόνιση της κοιλίας παρατηρήθηκε διόγκωση των λεμφαδένων, ηπατοσπληνομεγαλία, μεσεντερική αδενίτιδα, αθροιστική χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα, ασκίτης και πάχυνση και φλεγμονή των τοιχωμάτων του εντέρου.³⁶⁻⁴⁴ Αυτά τα ευρήματα δεν παρατηρούνται τυπικά

στην νόσο Kawasaki.⁴² Συνεπώς, το MIS-C θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν σημαντικά γαστρεντερικά συμπτώματα με πρόσφατη λοίμωξη ή έκθεση SARS-CoV-2. Η έγκαιρη διάγνωση του MIS-C μπορεί να είναι δύσκολη, λόγω των αλληλεπικαλυπτόμενων χαρακτηριστικών με άλλες ασθενείς. Τα παιδιά με MIS—C παρουσιάζουν συμπτώματα που μιμούνται τη λοίμωξη από το γαστρεντερικό σύστημα, την οξεία φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, που χαρακτηρίζεται από οίδημα ή ισχαιμία του τοιχώματος του εντέρου που προκαλείται από αγγειίτιδα, καρδιακή δυσλειτουργία, μεσεντερική λεμφαδενίτιδα και μεσεντερική φλεγμονή.^{36–44}

Τα συμπτώματα του γαστρεντερικού σωλήνα, τα σημεία περιτοναϊκής φλεγμονής και η διόγκωση των κοιλιακών λεμφαδένων εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τον πολλαπλασιασμό του ιού SARS-CoV-2 στο γαστρεντερικό σωλήνα. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός πιθανόν σχετίζεται με τη συγγένεια του SARS-CoV-2 με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου-2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) που βρίσκεται σε διάφορα ανθρώπινα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των εντεροκυττάρων στον ειλέο και κόλον. Ο υποδοχέας ACE2, ο οποίος εν μέρει μεσολαβεί στη φλεγμονή, μπορεί να ρυθμιστεί προς τα πάνω κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από SARS-CoV-2.⁴⁵ Η συμμετοχή του γαστρεντερικού συστήματος είναι παρούσα στους περισσότερους ασθενείς με MIS-C και μπορεί να επηρεαστεί οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Ωστόσο, η φλεγμονή κυριαρχεί στον ειλέο και στο κόλον.⁴⁶

Ένα ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι τα παιδιά με αρνητικό PCR και θετικά αντισώματα για COVID-19 είχαν πιο συχνά γαστρεντερικά συμπτώματα και είχαν πιο σοβαρά συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, με αποτέλεσμα να λαμβάνουν πιο συχνά επεμβατική μηχανική υποστήριξη αναπνοής. Επίσης, αυτά τα παιδιά είχαν υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων. Αυτό πιθανώς υποδεικνύει ότι τα παιδιά που νοσούν από SARS-CoV-2 και έχουν αρνητικό PCR έχουν πιο ισχυρή υπερφλεγμονή και καταιγίδα κυτοκινών σε σχέση με τα παιδιά με θετικό PCR. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην παρουσία υψηλού τίτλου περιοχών δέσμευσης υποδοχέα IgG SARS-CoV-2 που σχετίζονται με αυξημένη σοβαρότητα της νόσου.⁴⁰

Σε μία συστηματική ανασκόπηση, όπου συμπεριλήφθησαν 16 μελέτες, με συνολικό δείγμα 600 ασθενείς, βρέθηκε ότι τα πιο συχνά συμπτώματα των παιδιών με MIS-C ήταν ο πυρετός (97%), ακολουθούμενος από τα γαστρεντερικά συμπτώματα (80%) και τα δερματικά εξανθήματα (60%). Άλλα συχνά συμπτώματα ήταν το σοκ (55%), η επιπεφυκίτιδα (54%) και τα αναπνευστικά συμπτώματα (39%). Λιγότερο συχνές εκδηλώσεις ήταν τα νευρολογικά προβλήματα (33%) και η απολέπιση δέρματος (30%). Επίσης, το MIS-C ήταν ελαφρώς πιο διαδεδομένο στους άνδρες (53,7%) σε σύγκριση με τις γυναίκες (46,3%).⁴⁷

Ένα άλλο εύρημα των μελετών ήταν ότι στα παιδιά με MIS-C παρατηρείται δυσλειτουργία του μυοκαρδίου.³⁶⁻⁴⁴ Συχνά ευρήματα κατά το ηχοκαρδιογράφημα ήταν η διαστολή ή το ανεύρυσμα των στεφανιαίων αγγείων, η μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η περικαρδιακή συλλογή και η ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας.³⁶⁻⁴⁴ Ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών παρατηρήθηκε ταχεία επίλυση της συστολικής δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου, που πιθανόν αυτό δείχνει ότι ο μηχανισμός της καρδιακής ανεπάρκειας είναι πιθανώς δευτερογενής στη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση που προκαλεί μυοκαρδιακό οίδημα και πρωτοπαθή μυοκαρδιακό τραυματισμό.⁴² Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη νέκρωση ή ίνωση του μυοκαρδίου που εντοπίζεται στην ιογενή μυοκαρδίτιδα.³⁷ Τα παιδιά με MIS-C που αναπτύσσουν διάταση της στεφανιαίας αρτηρίας μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα υποσύνολο ασθενών με πιο σοβαρό φαινότυπο που χρειάζονται στενή παρακολούθηση και μακροχρόνια καρδιακή παρακολούθηση των ανωμαλιών της στεφανιαίας αρτηρίας, καθώς και των δομικών ανωμαλιών και της λειτουργίας. Ακόμη, επειδή η μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών με MIS-C είναι ασαφής, το διαδοχικό υπερηχοκαρδιογράφημα μπορεί να ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς, όπως συνιστάται για ασθενείς με νόσο Kawasaki.³⁶⁻⁴⁴

Ακόμη, από την ανασκόπηση των μελετών βρέθηκε ότι στους ασθενείς με MIS-C παρατηρείται αύξηση των δεικτών φλεγμονής και διαταραχή των παραγόντων πήξης. Η «καταιγίδα κυτοκινών» ή η ενισχυμένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, ιδιαίτερα της IL-6, μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης σε ασθενείς με COVID-19.³⁶⁻⁴⁴

Το σύνδρομο MIS-C έχει αλληλεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά με σύνδρομο τοξικού σοκ, με τη νόσο Kawasaki και το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS), ωστόσο υπάρχουν κάποια χαρακτηριστικά που το διαφοροποιούν.⁴² Η υπερ-φλεγμονή (αυξημένη CRP, προκαλσιτονίνη, φερριτίνη, λεμφοπενία και θρομβοπενία) και η μεγαλύτερη ανάγκη για θεραπείες υποστήριξης οργάνων (αγγειοδραστικά φάρμακα και μηχανικός αερισμός) διαφοροποιεί το MIS-C από τη νόσο Kawasaki.⁴¹ Η νόσος Kawasaki εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά μικρότερης ηλικίας κάτω των 5 ετών.³⁷ Το MIS-C είναι κυρίως μια ασθένεια μεγαλύτερων παιδιών και εφήβων. Η κρίσιμη ασθένεια με COVID-19 στα παιδιά είναι σπάνια, αλλά αναφέρεται σε μικρότερη ηλικία και οι συννοσηρότητες αποτελούν παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο.⁶⁻¹³

Ένα άλλο εύρημα της παρούσας ανασκόπησης ήταν ότι η πλειονότητα των ασθενών έλαβε θεραπεία με ανοσοσφαιρίνη IG. Ακόμη, οι ασθενείς μπορεί να έλαβαν στερεοειδή και ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, όπως anakinra, tocilizumab και infliximab.⁶⁻¹³ Το infliximab χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία ως αντιφλεγμονώδης θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με MIS-C που χρειάζονταν εντατική φροντίδα.¹ Η χρήση θεραπείας δεύτερης γραμμής ήταν συχνή μεταξύ των ασθενών ΠΜΕΘ πιθανότατα λόγω της έντονης φλεγμονής που δεν ελεγχόταν επαρκώς από το IVIG. Το infliximab βοηθάει στην υποχώρηση του πυρετού, τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και τη βελτίωση της διαστολής της στεφανιαίας αρτηρίας.⁴² Ακόμη, σε μία μελέτη αναφέρεται ότι ο συνδυασμός IVIG και μεθυλπρεδνιζολόνης έναντι του IVIG μόνο συσχετίστηκε με ταχεία υποχώρηση του πυρετού, χαμηλότερη αποτυχία θεραπείας, μικρότερη ανάγκη για θεραπεία δεύτερης γραμμής και αιμοδυναμική υποστήριξη, ταχύτερη αποκατάσταση της μυοκαρδιακής λειτουργίας, και μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΠΜΕΘ.⁴¹

Το MIS-C μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια που απαιτεί εντατική θεραπεία σε ΠΜΕΘ. Από το σύνολο των 242 ασθενών με MIS-C, που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση, το 67,8% (164/242) των παιδιών νοσηλεύτηκε σε ΠΜΕΘ. Οι διαδικασίες θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνει υποστήριξη με ινότροπα και επεμβατικό αερισμό.³⁷ Τα περισσότερα παιδιά εισάγονται στη ΠΜΕΘ για να λάβουν ινότροπα, ενώ το

ποσοστό των παιδιών που απαιτούν επεμβατικό μηχανικό αερισμό ήταν <30%.³⁶⁻⁴⁴ Αυτό πιθανόν οφείλεται ότι τα παιδιά με MIS-C έχουν ήπια έως μέτρια συμμετοχή από το αναπνευστικό σύστημα.⁴⁰ Παράλληλα, σε μία μελέτη αναφέρεται ότι η διάρκεια της υποστήριξης με ινότροπα και η παραμονή στη ΠΜΕΘ ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών, υποδηλώνοντας ότι η πλειονότητα των ασθενών χρειαζόταν στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση στη ΠΜΕΘ και ότι θεραπείες, όπως η αναπνευστική υποστήριξη απαιτούνται δευτερογενώς στην αιμοδυναμική διαταραχή.³⁶

Όσον αφορά τους παράγοντες που σχετίζονται με την εισαγωγή των ασθενών στη ΠΜΕΘ, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που χρειάζονταν εντατική φροντίδα είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CRP, φερριτίνης, D-dimers, τροπονίνης και BNP σε σχέση με τους ασθενείς με ηπιότερη ή αυτοπεριοριζόμενη φλεγμονή. Επιπλέον, η υπονατριαιμία, η λεμφοπενία και η υπολευκωματιναιμία ήταν πιο συχνές μεταξύ των ασθενών που εισήχθησαν σε ΠΜΕΘ σε σχέση με αυτούς με λιγότερο σοβαρή νόσο.⁴¹ Αυτά τα εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να χρησιμεύσουν ως δείκτες για την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου.⁴²

Ακόμη, βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εισαγωγή στη ΠΜΕΘ. Αυτό πιθανόν οφείλεται ότι τα μικρότερα παιδιά έχουν μια πιο «εκπαιδευμένη ανοσία» που παρέχεται από τις έντονες διαδικασίες εμβολιασμού που προκαλούν επαναπρογραμματισμό των εγγενών ανοσοκυττάρων. Δεύτερον, είχε βρεθεί ότι η έκφραση της πρωτεΐνης του μετατρεπτικού ενζύμου 2 (ACE 2) της αγγειοτενσίνης που χρησιμεύει ως υποδοχέας για τον SARS-CoV-2 στις επιφάνειες των ανθρώπινων κυττάρων είναι σημαντικά χαμηλότερη σε μικρότερες ηλικίες. Τρίτον, το ανοσοποιητικό σύστημα σε μικρότερες ηλικίες είναι ανώριμο και ανεπαρκές για την ανάπτυξη υπερφλεγμονώδους απόκρισης, η οποία αποτελεί σημαντικό μέρος του παθογόνου μηχανισμού του MIS-C.³⁹

Τέλος, ένα εύρημα της ανασκόπησης ήταν ότι θνησιμότητα ήταν χαμηλή. Από το σύνολο των 242 ασθενών με MIS-C, που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση, μόλις 9 πέθαναν (3,7). Η χαμηλή θνησιμότητα υπογραμμίζει τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης, της υποστήριξης των

οργάνων και των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών. Σε μία μελέτη, οι θάνατοι οφείλονταν σε ανθεκτικό σοκ και συνέβησαν εντός 24 ωρών από την εισαγωγή, υπογραμμίζοντας περαιτέρω τη σημασία της έγκαιρης αναγνώρισης, της ανάνηψης (υγρά και αγγειοδραστικά φάρμακα) και της στοχευόμενης ανοσοτροποποίησης.⁴¹ Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης βρέθηκε να σχετίζονται με κακή έκβαση των ασθενών. Αυτό πιθανόν οφείλεται ότι τα επίπεδα της τροπονίνης μπορεί να αντανakλούν το βαθμό της συστηματικής φλεγμονής και επιδράσεων του μυοκαρδίου.³⁸

Σε μία συστηματική ανασκόπηση – μεταναλύση, όπου συμπεριλήφθηκαν 23 μελέτες με 592 ασθενείς με MIS-C, βρέθηκε το 47% των ασθενών εισήχθη σε ΠΜΕΘ, το 23% χρειάστηκε μηχανικό αερισμό και το 74% χρειάστηκαν αγγειοδραστικά φάρμακα. Η ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη χορηγήθηκε μόνη της στο 87% των ασθενών και σε συνδυασμό με στεροειδή στο 60% των περιπτώσεων. Η διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο ήταν 10 ημέρες (IQR, 9–10) και στη ΠΜΕΘ 5,75 (IQR, 5–6). Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας ήταν 4% και για όσους νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ ήταν 7%.⁴⁸

Περιορισμοί Μελέτης

Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση έχει αρκετούς περιορισμούς που θα πρέπει να αναφερθούν. Ο βασικός περιορισμός, ο οποίος αποτελεί και βασικό εύρημα της ανασκόπησης, είναι η έλλειψη δημοσιευμένων πρωτογενών μελετών από την Ευρώπη με τη συγκεκριμένη θεματολογία. Ένας ακόμα περιορισμός είναι ότι, η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε μόνο σε δύο βάσεις δεδομένων (PubMed και IATROTEK-online), γεγονός που σημαίνει ότι πιθανόν να υπάρχουν και άλλες μελέτες με την ανωτέρω θεματολογία, οι οποίες μπορεί να έχουν αποδελτιωθεί σε άλλες βάσεις δεδομένων ή να μην έχουν δημοσιευτεί σε επιστημονικά περιοδικά, εισάγοντας έτσι στη συστηματική ανασκόπηση σημαντικό συστηματικό σφάλμα «δημοσίευσης». Ένας ακόμη περιορισμός που οδηγεί στην εισαγωγή ενός ακόμα σημαντικού σφάλματος είναι ότι ανασκοπήθηκαν μελέτες που είναι δημοσιευμένες μόνο στην αγγλική και ελληνική γλώσσα, γεγονός που σημαίνει

ότι μπορεί να υπάρχουν μελέτες που αφορούν το συγκεκριμένο θέμα δημοσιευμένες σε άλλες γλώσσες και να μην έχουν συμπεριληφθεί.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Συμπερασματικά, λοιπόν, στην παρούσα ανασκόπηση βρέθηκε ότι τα παιδιά με ιστορικό νόσησης COVID-19 ή στενής επαφής με άτομο με επιβεβαιωμένη SARS-CoV-2 λοίμωξη μπορεί να εμφανίσουν MIS-C. Τα παιδιά με MIS-C εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που κυμαίνεται από ήπια, αυτοπεριοριζόμενη νόσο έως σοβαρή συστηματική φλεγμονή. Τα πιο συχνά συμπτώματα των παιδιών με MIS-C ήταν ο πυρετός, το εξάνθημα, τα γαστρεντερικά συμπτώματα (κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια), η λεμφαδενοπάθεια και η υπόταση. Στα παιδιά με MIS-C μπορεί να παρατηρηθεί δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, διαστολή ή ανεύρυσμα των στεφανιαίων αγγείων, μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, περικαρδιακή συλλογή και ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Ακόμη, στους ασθενείς με MIS-C παρατηρείται αύξηση των δεικτών φλεγμονής και διαταραχή των παραγόντων πήξης.

Ένα άλλο σημαντικό συμπέρασμα της παρούσας ανασκόπησης, ήταν ότι το MIS-C μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια που απαιτεί εντατική θεραπεία σε ΠΜΕΘ. Σχεδόν 7 στους 10 ασθενείς με MIS-C χρειάζονται νοσηλεία σε ΠΜΕΘ, καθώς η πλειονότητα των ασθενών απαιτεί στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση και ινóτροπη υποστήριξη. Η αναπνευστική υποστήριξη απαιτείται δευτερογενώς στην αιμοδυναμική διαταραχή. Επιπρόσθετα, παράγοντες κινδύνους εισαγωγής στη ΠΜΕΘ αποτέλεσαν τα υψηλότερα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής (CRP, φερριτίνης), των D-dimers, της τροπονίνης, η υπονατριαιμία, η λεμφοπενία, η υπολευκωματιναιμία, και η μεγαλύτερη ηλικία. Τέλος, η θνησιμότητα από το MIS-C ήταν χαμηλή.

Γίνεται, λοιπόν, κατανοητό ότι η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία σχετίζεται με καλύτερη έκβαση των παιδιών με MIS-C. Η διάγνωση του MIS-C θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε οποιοδήποτε παιδί με ιστορικό λοίμωξης SARS-CoV-2 (ασυμπτωματικό ή συμπτωματικό), 2-6 εβδομάδες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, που παρουσιάζει υψηλό πυρετό, δερματικά

εξανθήματα, συμπτώματα γαστρεντερικού συστήματος και υπόταση. Γενικά, η διάγνωση του MIS-C απαιτεί πυρετό, σοβαρή ασθένεια που απαιτεί νοσηλεία με δυσλειτουργία ενός οργάνου, αυξημένους δείκτες φλεγμονής, ενδείξεις λοίμωξης SARS-CoV2-2 (θετική ορολογία SARS-CoV-2 RT PCR ή επιδημιολογική επαφή) και αποκλεισμός άλλων εναλλακτικών αιτιολογιών. Τα παιδιά με MIS-C συνήθως απαιτούν εισαγωγή σε ΜΕΘΠ, στενή παρακολούθηση και θεραπείες υποστήριξης οργάνων (αγγειοδραστική υποστήριξη και μηχανικός αερισμός). Οι βιοδείκτες της υπερφλεγμονής και της οργανοδυσλειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε βαρέως πάσχοντα παιδιά καθώς βοηθούν τόσο στη διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, et al. Characteristics and Outcomes of Women With COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4(8):e2120456-e2120456. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.20456
2. Kwak JH, Lee SY, Choi JW. Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(2):68. doi:10.3345/CEP.2020.01900
3. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multi-centre observational study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(9):669-677. doi:10.1016/S2352-4642(20)30215-7
4. Törün SH, Çiftdoğan DY, Kara A. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Turkish J Med Sci*. 2021;51(7):3273. doi:10.3906/SAG-2105-342
5. Yeung RSM, Ferguson PJ. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? *J Clin Invest*. 2020;130(11):5681-5684. doi:10.1172/JCI141718
6. Blatz AM, Randolph AG. Severe COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Children and Adolescents. *Crit Care Clin*. 2022;38(3):571. doi:10.1016/J.CCC.2022.01.005
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMOA2001017
8. Emeksiz S, Çelikel Acar B, Kibar AE, et al. Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2021;75(9):14471.

doi:10.1111/IJCP.14471

9. Kundu A, Maji S, Kumar S, Bhattacharya S, Chakraborty P, Sarkar J. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2022;14:100966. doi:10.1016/J.CEGH.2022.100966
10. Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;49:148. doi:10.1016/J.AJEM.2021.05.076
11. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):E340-E346. doi:10.1097/INF.0000000000002888
12. Rothan HA, Byrareddy SN. The potential threat of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(1):17-22. doi:10.1111/PAI.13361
13. Younis JS, Skorecki K, Abassi Z. The Double Edge Sword of Testosterone's Role in the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/FENDO.2021.607179
14. Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen*. 2020;40(1). doi:10.1186/S41232-020-00131-W
15. Shioji N, Aoyama K, Englesakis M, Annich G, Maynes JT. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease pandemic of 2019: a review of clinical features and acute phase management. *J Anesth*. 2021;35(4):563. doi:10.1007/S00540-021-02952-6
16. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw open*. 2021;4(6). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.16420
17. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents—a Live Systematic Review and

- Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep.* 2022;10(2):19. doi:10.1007/S40124-022-00264-1
18. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-De-Toledo J, Clark BC, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. *Pediatrics.* 2021;147(2). doi:10.1542/PEDS.2020-024554
 19. De Paulis M, Oliveira DBL, Vieira RP, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 With Neurologic Manifestations in a Child: A Brief Report. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(10):E321-E324. doi:10.1097/INF.0000000000002834
 20. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health.* 2021;14(4):484-494. doi:10.1016/J.JIPH.2021.01.008
 21. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383(4):347-358. doi:10.1056/NEJMOA2021756/SUPPL_FILE/NEJMOA2021756_DISCLOSURES.PDF
 22. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMOA2021680/SUPPL_FILE/NEJMOA2021680_DISCLOSURES.PDF
 23. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children.* 2020;7(7). doi:10.3390/CHILDREN7070069
 24. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol (Hoboken,*

- NJ). 2020;72(11):1791-1805. doi:10.1002/ART.41454
25. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(5):53. doi:10.1007/S11882-022-01031-4
 26. Morparia K, Park MJ, Kalyanaraman M, McQueen D, Bergel M, Phatak T. Abdominal Imaging Findings in Critically Ill Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(2):E82-E83. doi:10.1097/INF.0000000000002967
 27. Ronai C, Hamaoka-Okamoto A, Baker AL, et al. Coronary Artery Aneurysm Measurement and Z Score Variability in Kawasaki Disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(2):150-157. doi:10.1016/J.ECHO.2015.08.013
 28. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol.* 2020;57. doi:10.1016/J.PPEDCARD.2020.101232
 29. Shulman ST. Pediatric Coronavirus Disease-2019–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;9(3):285-286. doi:10.1093/JPIDS/PIAA062
 30. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr.* 2018;6. doi:10.3389/FPED.2018.00374
 31. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927-e999. doi:10.1161/CIR.0000000000000484
 32. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics.* 2009;123(5). doi:10.1542/PEDS.2008-1871
 33. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al.

- Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2018;60(9):781-790. doi:10.1111/PED.13614
34. Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;67(9):1434. doi:10.1093/CID/CIY401
 35. Lin YJ, Cheng MC, Lo MH, Chien SJ. Early Differentiation of Kawasaki Disease Shock Syndrome and Toxic Shock Syndrome in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(11):1163-1167. doi:10.1097/INF.0000000000000852
 36. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-29. doi:10.1016/J.JPEDI.2020.06.045
 37. Maskari N AI, Mukhaini K AI, Arawi S AI, Reesi M AI, Abulsalam J AI, Elsidig N. SARS-CoV-2-related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A case series. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2021;21(2):e302. doi:10.18295/SQUMJ.2021.21.02.021
 38. Hasan MR, Al Zubaidi K, Diab K, et al. COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a case series from a tertiary care pediatric hospital in Qatar. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):1-9. doi:10.1186/S12887-021-02743-8/TABLES/4
 39. Haslak F, Barut K, Durak C, et al. Clinical features and outcomes of 76 patients with COVID-19-related multi-system inflammatory syndrome in children. *Clin Rheumatol*. 2021;40(10):4167. doi:10.1007/S10067-021-05780-X
 40. Chandran J, James EJ, Verghese VP, Sathish Kumar T, Kala Ranjini Sundaravalli E, Vyasam S. Clinical Spectrum of Children With Multisys-

- tem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Indian Pediatr.* 2021;58(10):955. doi:10.1007/S13312-021-2330-3
41. Angurana SK, Awasthi P, Thakur A, et al. Intensive care needs and short-term outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Experience from North India. *J Trop Pediatr.* 2021;67(3). doi:10.1093/TROPEJ/FMAB055
 42. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, et al. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr.* 2021;180(5):1581. doi:10.1007/S00431-021-03935-1
 43. Asseri AA, AlHelali I, Elbastawisi E, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 in Saudi Arabia: Clinical perspective from a case series. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(22):e25919. doi:10.1097/MD.00000000000025919
 44. Jain S, Sen S, Lakshmivenkateshiah S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19 in Mumbai, India. *Indian Pediatr.* 2020;57(11):1015. doi:10.1007/S13312-020-2026-0
 45. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):263-265. doi:10.1016/J.JCEH.2020.03.001
 46. Sahn B, Eze OP, Edelman MC, et al. Features of Intestinal Disease Associated With COVID-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(3):384-387. doi:10.1097/MPG.0000000000002953
 47. Baradaran A, Malek A, Moazzen N, Shaye ZA. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020;19(6):570-588. doi:10.18502/IJAAI.V19I6.4927
 48. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Related to COVID-19 in Children From Latin America and the Caribbean Region: A Systematic Review With a Meta-Analysis of

Data From Regional Surveillance Systems. *Front Pediatr.* 2022;10:582.
doi:10.3389/FPED.2022.881765/BIBTEX